

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N° 265

**INTOXICATIONS AIGUES
PAR INGESTION DE FLUORURES MINERAUX.**

**Mise au point thérapeutique
après étude "in vitro".**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 28 Juin 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SCALBERT

né le 12 Janvier 1947

à NEUILLY-SUR-SEINE (Hauts-de-Seine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N°

INTOXICATIONS AIGUES
PAR INGESTION DE FLUORURES MINERAUX.

Mise au point thérapeutique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SCALBERT

https://archive.org/details/IA41554211_0024

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1979 - N°

**INTOXICATIONS AIGUES
PAR INGESTION DE FLUORURES MINERAUX.**

**Mise au point thérapeutique
après étude "in vitro".**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SCALBERT

né le 12 Janvier 1947

à NEUILLY-SUR-SEINE (Hauts-de-Seine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

J. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1972 - 1973

INTOXICATIONS AIGUES
PAR INGESTION DE FLUORURES MINERAUX.

Mise au point thérapeutique
après étude "in vivo".



THÈSE

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenance publique le 20 Juin 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SCALBERT

né le 12 Janvier 1947

A NEUILLY-SUR-SAÏNE (Marne-la-Vallée)

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ - PROFESSEUR GERMAIN D.

PREMIER VICE-PRÉSIDENT - PROFESSEUR ELBAZ E.

=====

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL - M. RAMBAUD J.

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - PROFESSEUR R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - PROFESSEUR SALLE B.

LYON NORD - DOCTEUR NEIDHARDT J. P. (MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ)

SUD OUEST - PROFESSEUR NORMAND J.

=====

BIOLOGIE HUMAINE - DOCTEUR REVILLARD J. P. (MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ)

TECHNIQUES DE READAPTATION - PROFESSEUR MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - PROFESSEUR BIZOLLON C. A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - PROFESSEUR VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - PROFESSEUR COMBET E.

PHYSIQUE - PROFESSEUR DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - PROFESSEUR HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - PROFESSEUR GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - MLE LE PROFESSEUR WORBE JEANNE-FRANÇOISE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 - PROFESSEUR VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 - PROFESSEUR GALLET DIRECTEUR ENSA

OBSERVATOIRE - M. MONNET GUY - ASTRONOME ADJOINT

PHYSIQUE NUCLEAIRE - PROFESSEUR GUSAKOW M.

J. E. R. DE MECANIQUE - PROFESSEUR COMTE-BELLOT GENEVIÈVE

=====

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA
FACULTE ALEXIS CARREL

1er CYCLE :

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie : M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean
Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean
Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel
M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean
Cardiologie : M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre
Chirurgie cardiaque :
Chirurgie digestive : M. le Professeur MAILLET Paul
Chirurgie infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse-Orthopédique : M. le Professeur de MOURGUES Georges
M. le Docteur COMTET Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé.
Dermatologie : M. le Docteur PERROT Henri, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé
Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé
Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel
Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves
M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce
Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale : M. le Professeur MORNEX René
Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques
Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-Chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé.

Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel
M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : M. le Professeur GARMIER René

Ophthalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie : M. le Docteur BATTESTI M. Rose, Chef de Travaux

Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phthisiologie : M. le Professeur TOURAIN Roger
M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean
M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre

Séméiologie Chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle : M. le Docteur EYSSETTE Michel,
Maître de Conférences Agrégé.

Traumatologie, chirurgie générale : M. le Docteur SPAY, Maître de Conférences Agrégé
M. le Docteur TISSOT, Maître de Conférences Agrégé.

Urgence-Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond
Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul.

* * *

A nos juges

Monsieur le Professeur Louis ROCHE, président,

Monsieur le Professeur Michel HERMIER,

Monsieur le Professeur Agrégé Paul BOULETREAU,

Monsieur le Professeur Agrégé Henri PINATEL,

Monsieur le Docteur Jean Marc ROUZIOUX (chef de travaux)

Madame le Docteur Véronique VINCENT.

Qu'ils soient remerciés d'avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail est dédié

à Brigitte et à Eric

à mes parents

à ma famille...

INTRODUCTION

=====

C'est à la suite de l'échec d'une thérapeutique qui semblait bien menée, face à une intoxication aigue par des fluorures, qu'il a été décidé d'engager cette étude.

Ce travail concerne donc les intoxications aigues par ingestion de produits contenant des fluorures, particulièrement des produits d'usage ménager servant à enlever les taches de rouille sur les tissus. Ces produits ont donc été répertoriés et leur teneur en fluorures a été évaluée. (produits commercialisés en France uniquement).

Une revue de la bibliographie a été effectuée, concernant le métabolisme des fluorures, les intoxications aigues chez l'animal et enfin les intoxications aigues humaines.

Puis nous rapporterons différentes observations assez récentes des services de toxicologie clinique et de réanimation du pavillon N à l'hôpital Edouard Herriot de LYON, du centre anti-poison de LYON, et de l'institut médico-légal de LYON.

Enfin nous présenterons les résultats d'une étude "in vitro" portant sur un produit de référence : la RUBIGINE^{*}, produit le plus souvent en cause dans les intoxications observées en France ; nous avons cherché à sélectionner un sel de calcium susceptible de neutraliser au mieux les fluorures ingérés ; sel qui apporté précocement per os et en quantité suffisante, permettrait de faciliter l'évacuation gastrique et de minimiser l'intoxication sur le plan général, ou tout au moins de retarder l'apparition de troubles graves et de permettre ainsi la mise en route de thérapeutique lourde telle que l'épuration extra-rénale.

CHAPITRE 1

LES FLUORURES ET LEURS UTILISATIONS

=====

On distingue les composés organiques et minéraux (21)(80)

1.1 LES COMPOSES ORGANIQUES

=====

Il sortent du cadre de cette étude car la présence de fluor n'est pas généralement le facteur premier de leur toxicité. Citons :

- les fluoroacétates (qui ont été utilisés comme rodenticides),
- les fluorophosphates (engrais.....) (1)
- les fluoro-carbones dont :
 - . Les fréons (réfrigérants, aérosols...)
 - . les alkylfluorocarbones (qui ont été utilisés comme anesthésiques).

On trouve encore l'utilisation des dérivés organiques du fluor :

- dans diverses industries (gaz de combat, matières plastiques),
- dans diverses préparations médicamenteuses :
antithyroïdiens, corticoïdes, diurétiques, tranquillisants

(1) Ceux-ci sont également répertoriés comme minéraux, suivant les auteurs.

1.2 LES COMPOSES MINERAUX

1.2.1 Citons d'abord les composés gazeux qui ne nous intéressent pas directement dans cette étude.

Parmi ceux-ci :

- le fluor (F_2) gaz très réactif et très toxique, plus encore que
- l'acide fluorhydrique (HF ou H_2F_2), gaz qui se condense en dessous de 19.5° , très soluble dans l'eau ; en cas d'intoxication par inhalation de ce gaz ce sont les signes pulmonaires propres à cette voie d'absorption qui priment sur les signes généraux, contrairement aux intoxications par ingestions de fluorures.

1.2.2 Les fluorures, sels dont l'acidité et la solubilité conditionnent grandement leurs toxicités.

Rohohm (65) distingue quatre groupes de toxicité décroissante :

- a) Composés gazeux (cf. ci-dessus)
- b) Solutions acides de :..... - acide fluorhydrique
 - fluorures acides appelés souvent bifluorures...
 - (ex : bifluorure d'ammonium : NH_4HF_2)
- c) Sels solubles - fluorure de sodium NaF
 (en particulier "fluorures alcalins") - fluorure d'ammonium NH_4F ...
- d) Sels très peu solubles - fluorure de calcium CaF_2
 (certains "alcalino terreux") - fluorure de magnésium MgF_2
 - cryolite Na_3AlF_6 et autres sels d'aluminium ...

Les utilisations des fluorures inorganiques sont très diverses :

- dans l'industrie : aluminium, acier, uranium, miroiterie, briquetterie, poterie, émail...
- dans le secteur agricole, alimentaire et domestique :
rodenticides, insecticides, conservateurs, désinfectants, antirouille pour le linge...
- dans le domaine médical :
 - . dans la prévention des caries dentaires (sous forme de comprimés faiblement dosés, de pâtes dentifrices ou par fluoration de l'eau).
 - . en rhumatologie (ostéoporose...) à raison de 50 mg voire 100 mg de NaF par jour.
 - . Comme anticoagulant "in vitro" (utilisation dans des laboratoires d'analyses médicales....)

CHAPITRE 2

METABOLISME DES FLUORURES

=====

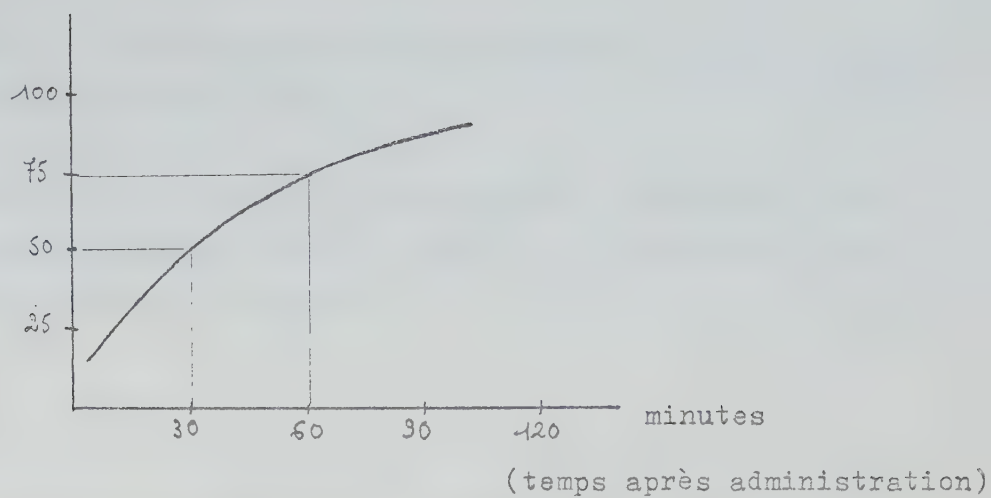
(35 - 55 - 71)

2.1 ABSORPTION

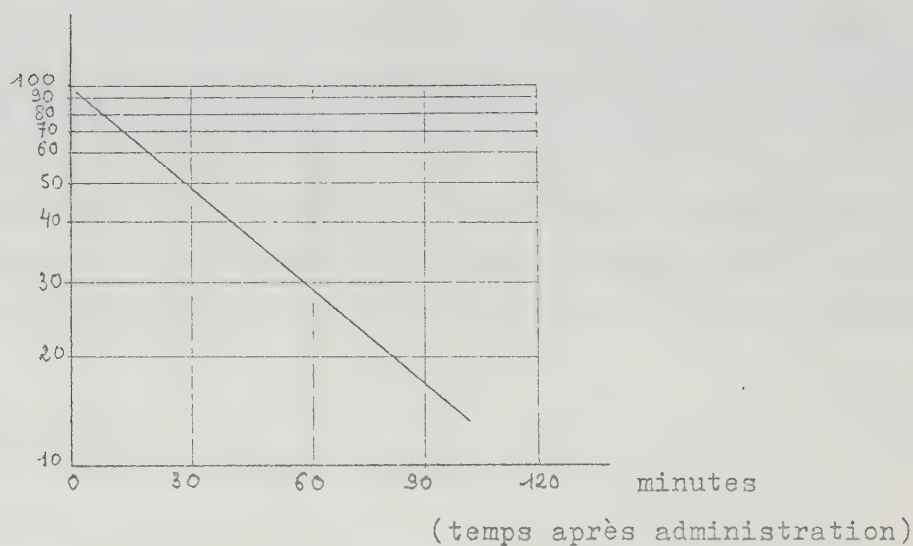
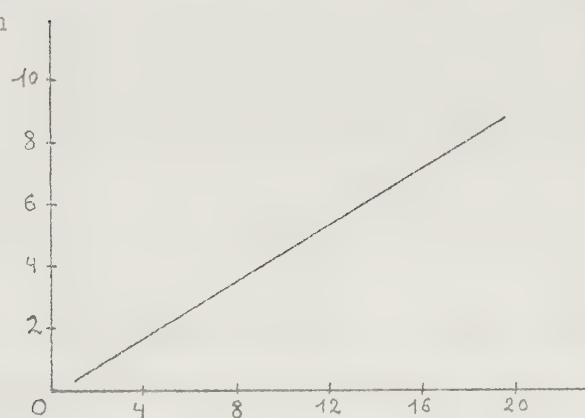
Elle se fait essentiellement par voie digestive ; elle se fait aussi bien et à la même vitesse aux différents étages digestifs : estomac, duodénum, grêle ; la quantité de fluorures absorbés est directement proportionnelle à la quantité ingérée.

2.1.1 La vitesse d'absorption dépend de nombreux facteurs :

- La nature des fluorures en question et plus précisément de leur degré de solubilité et donc de leur constante de dissociation. Sous sa forme soluble, l'ion F^- est rapidement absorbé ; de nombreuses études concernent le fluorure de sodium et sont assez concordantes : à doses non massives il faut 30 minutes pour qu'à chaque instant la moitié de la quantité de NaF restante dans le tube digestif soit absorbée ; c'est à dire que 50 % de la quantité ingérée est absorbée au bout de 1/2 heure et 75 % au bout de 1 heure. (cf. fig 1)
- Le pH de la solution et du milieu intervient ; en particulier l'acidité gastrique favorise l'absorption du fluorure de calcium.
- La nature de l'ingesta également : les fluorures sont moins vite absorbés lorsqu'ils sont administrés dans du lait que

Figure 1 F^- absorbé % F^- non absorbé %

(restant dans l'estomac)

D'après Zipkin et Likins (55 - 71)Figure 2mg F^- /24 h
excrétion
urinairemg F^- /24 h
absorption
digestiveD'après Mackle Largent (55)

dans de l'eau et moins encore lorsqu'ils le sont au sein d'une alimentation solide.

- La présence de différents ions ralentit l'absorption des fluorures ; citons le Ca^{++} , le Mg^{++} , et des sels d'aluminium (hydroxyde, sulfate....)

2.1.2 La proportion de fluorures absorbés par rapport aux fluorures ingérés est beaucoup moins bien établie de façon précise.

Si l'on s'en tient aux courbes d'absorptions déjà mentionnées, seule la vitesse d'absorption peut être modifiée, pour un fluorure donné ; mais au bout d'un temps variable le pourcentage de fluorures absorbés devrait être identique ; comme l'a écrit Pinatel (55) : "le taux d'utilisation" des fluorures reste le même. Erierson Y. (71) l'a effectivement vérifié chez le rat en comparant l'absorption de F^- administré dans du lait et dans de l'eau.

Mais lorsque les fluorures sont administrés au sein d'une alimentation solide, leur taux d'utilisation diminue ; Largent (71) chez l'homme, ne trouve que 62 % de CaF_2 absorbé lorsqu'il est administré dans de la nourriture contre 96 % lorsqu'il est administré dans de l'eau ; de même en ce qui concerne la cryolithe, Na_3AlF_6 , 62 à 77 % sont absorbés lorsque l'administration se fait dans de la nourriture alors que 93 % le sont, lorsque l'administration se fait dans de l'eau. (A noter d'ailleurs à propos de la cryolithe, que lorsqu'elle est d'origine naturelle, elle est moins absorbée que lorsqu'elle est d'origine synthétique). En moyenne la baisse du taux d'utilisation de tout fluorure serait de 20 % lorsqu'il est administré au sein d'un aliment par rapport à une ingestion dans de l'eau.

Par ailleurs la nature du fluorure ingéré intervient, de façon beaucoup moins nette suivant les auteurs ; pour certains, dans des conditions appropriées, NaF , CaF_2 et la cryolithe par exemple seraient absorbés également. A contrario, il a été démontré qu'à concentration suffisante

l'apport de sels de calcium, d'aluminium et à un moindre degré de magnésium, non seulement ralentissait la vitesse d'absorption de fluorures ingérés (comme nous l'avons vu plus haut) mais aussi abaissait leur taux d'absorption ; ce que l'on a contrôlé par l'augmentation de l'excrétion fécale de fluorures et la diminution simultanée de l'excrétion urinaire (travaux de Hobbs sur les ovins et les bovins) (71). Il est donc vraisemblable qu'un excès d'ions Ca^{++} , Mg^{++} ou d'anions composés d'aluminium, captent les ions F^- pour former des composés insolubles ou très peu solubles dont l'absorption est ainsi très restreinte.

2.1.3 Les autres voies d'absorption des fluorures ne nous intéressent pas directement dans cette étude :

- la voie pulmonaire, qui concerne les composés gazeux et les poussières fluorées, et qui tient une place importante dans le secteur industriel.
- la voie cutanéomuqueuse ; outre les brûlures locales que peuvent entraîner des projections d'acide fluorhydrique, on a pu observer des signes d'intoxication sur le plan général, objectivant l'absorption des fluorures par cette voie (08).
- la voie intra-veineuse, qui court-circuite les étapes précédentes et que l'on peut observer de façon accidentelle.

2.2 TRANSPORT ET REPARTITION DANS L'ORGANISME

Dans le sang les fluorures circulent essentiellement sous forme libre, diffusible ; mais à concentration assez forte une partie serait liée aux protéines d'après des études "in vitro" de Seppili (71).

La répartition des fluorures dans le sang entre plasma et globules rouges se ferait passivement par simple diffusion, d'après Tosteson (71). Mais pour Carlson(71), 74 % se trouve dans le plasma, le reste dans les globules rouges ; cette répartition variant en fonction du pH, de la pCO_2 .

La fraction non diffusible de fluorures sanguins augmente avec l'addition de Mg^{++} et surtout de Ca^{++} .

La distribution des fluorures dans l'organisme se fait rapidement : après une phase de dilution de quelques minutes dans le secteur extra-cellulaire, une phase plus longue, d'environ une heure, concerne la fixation dans les différents tissus :

- au niveau des tissus mous, la fixation des fluorures est modérée, proportionnelle aux doses absorbées, modérément variable d'un organe à un autre. (Notons que les fluorures passent la barrière placentaire).
- au niveau des tissus "durs", la fixation des fluorures est très importante, de l'ordre de 90 % de la dose absorbée. (A noter que outre les os, les dents, on peut rapprocher de ce secteur certains tissus qui se calcifient ; ainsi l'aorte dont le taux de fixation des fluorures s'accroît avec l'âge). La capacité de fixation du secteur osseux est proportionnellement d'autant plus importante que le sujet est plus jeune ; cette capacité est limitée comme nous allons le voir ensuite.

2.3 EXCRETION

Cette phase est plus prolongée (3 à 4 heures environ) que celle de la fixation osseuse ; mais elle débute précocément. Elle est essentiellement urinaire.

La quantité excrétée est directement proportionnelle à la quantité absorbée (cf fig. 2) ; le reste représentant la quantité fixée au niveau du secteur osseux.

La portion excrétée dans les urines est d'autant plus forte que le sujet a un "pool" osseux de fluorures important. La fixation des fluorures au niveau de ce secteur osseux est en effet de type cumulatif, tendant à maintenir à ce niveau un taux de "saturation" en fluorures ; en dessous de ce taux, la fixation osseuse prédomine donc au dépend de l'excrétion urinaire ; inversement lorsque la "saturation" osseuse est atteinte, l'excrétion urinaire peut être proche sinon égale à 100 % de la dose absorbée. Comme l'a écrit Largent (55), on peut donc

parler de "balance fluorée" entre le pool osseux et l'excrétion rénale.

La clearance rénale en fluorures a fait l'objet de nombreuses études desquelles il ressort que chez l'homme elle est :

- inférieure à celle de la créatinine (de moitié environ)
- et toujours supérieure à celle de Cl^- (au moins 45 fois et souvent plusieurs centaines de fois supérieure à celle de Cl^-).

Ekstrand J. et al. (25) ont trouvé chez six personnes une valeur moyenne de $66,2 \pm 27,8$ ml/mn.

La résorption tubulaire représente environ 92 % de la quantité filtrée.

La clearance des fluorures peut être accrue :

- par augmentation du flux urinaire;
- par des perfusions hypertonique ou hyperosmotique.

Hormis l'excrétion urinaire, citons l'excrétion de fluorures dans la sueur, tout à fait minime et négligeable en pratique.

Quant à "l'excrétion" fécale, elle représente en fait la fraction non absorbée au niveau digestif comme nous l'avons vu plus haut.

2.4 CONCLUSION

Cet aperçu du métabolisme des fluorures, fragmentaire, orienté dans le cadre de notre étude, concerne avant tout des doses de fluorures faibles, physiologiques (études à propos de la fluoration de l'eau...) ou des doses moyennes (susceptibles d'entraîner des intoxications chroniques). On ne peut extrapoler telles quelles ces données dans le cadre d'une intoxication aiguë par des doses massives de fluorures ; ainsi comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'absorption digestive des fluorures à des doses de l'ordre de la L.D.50 est plus lente, et l'élimination urinaire perturbée. Par contre le rôle du secteur osseux pourrait expliquer un certain délai que l'on observe souvent avant l'apparition brutale des signes généraux de l'intoxication, hypocalcémie en particulier, comme si ceux-ci ne se manifestaient qu'après que les possibilités de fixation osseuse soient dépassées.

CHAPITRE 3

EXPERIMENTATIONS ANIMALES

Ce chapitre ne sera qu'un reflet très restreint des travaux multiples portant sur les intoxications aiguës chez différents animaux (rat surtout, lapin, chien...) principalement avec du fluorure de sodium, par des voies d'administration variables (orale, intra-péritonéale, intra-veineuse...).

3.1 LES DOSES LETHALES

La dose létale (L.D) est un critère mesurable de la toxicité des fluorures qui a été l'objet de nombreux travaux, mais dont les paramètres ne sont pas toujours bien établis, surtout en ce qui concerne les études anciennes ; Dans le tableau I, nous avons fait la compilation des différents résultats à ce sujet, et en particulier des données plus récentes ; il en ressort une grande variabilité des doses léthales, ce en fonction de différents facteurs :

3.1.1 La nature du fluorure utilisé :

On a confirmation de ce qui a été écrit précédemment : les L.D les plus élevées sont celles du fluorure de calcium, de la cryolithe, puis des autres sels d'aluminium, du fluorure de magnésium ; les L.D les plus faibles sont celles du fluorure de sodium et des fluorures acides.

3.1.2 La voie d'administration :

Par voie orale, les L.D sont moins élevées que par voie sous-

TABLEAU I

f.	AUTEURS	Fluorures	Espèces	Voies	Doses Léthales		Observ.
		utilisés	animales	d'absorp.	L.D.	mg F ⁻ /Kg	
)	GOLDEMBERG (1930)	NaF	Lapin	P.O.	m.L.D.	33	mLD : dose léthale minimale
	WIELAND u KURTGAHM (1923)	"	"	"	"	20	
	BLAIZOT (1893)	"	"	I.V.	"	43	
	LEAKE (1928)	"	"	"	"	15	
	STOKINGER (1949)	"	Rat	P.O.	"	11-21	
	GOLDEMBERG (1930)	"	"	I.P.	"	5,9-7,2	
	LEAKE (1928)	"	Chien	P.O.	"	10-20	
	PERRET (1898)	"	"	I.V.	"	16	
	MAGENTA (1928)	"	"	"	"	10	
	HABERMANN (1945)	NaF	Mouton		L.D.	87 et 130	
		"	Chèvre		"	100-200	
		"	Veau		"	45	
		"	Cheval		"	> 45000	
	MUHLBERGER (1930)	NaF	Lapin		m.L.D.	54	
					s.L.D.	73	
		"	Rat		m.L.D.	34	
					s.L.D.	46	
		Na ₂ SiF ₆	Lapin		m.L.D.	61	
					s.L.D.	76	
		"	Rat		m.L.D.	31	sLD : dose tuant la majorité des animaux
					s.L.D.	42	
		BaSiF ₆	"		m.L.D.	61	
						71	

f.	AUTEURS	Fluorures	Espèces	Voies	Doses Léthales		Observ.
		Utilisés	Animales	d'absorp.	L.D.	mg F/Kg	
)	SMITH et LEVERTON (1934)	NaF	Rat	P.O. (with food)	s.aLD	40	/j - Mort en 9 jours
		Na ₂ SiF ₆	"	"	"	42	/j - Mort en 10 jours
		BaSiF ₆	"	"	"	48	/j - Mort en 10 jours
		NH ₄ F	"	"	"	43	/j - Mort en 9 jours
		Na ₃ AlF ₆	"	"	"	1930	/j - Mort en 10 jours
		CaF ₂	"	"	"	3480	/j - Mort en 11 jours
	SIMONIN et PIERRON (1937)	NaF	Cobaye	P.O.	D.L.	110	mort en 48h.
		KF	"	"	"	82	
		HF	"	"	"	76	
		NH ₄ F	"	"	"	77	
		NH ₄ HF ₂	"	"	"	100	
		Na ₂ SiF ₆	"	"	"	150	
		CaSiF ₆	"	"	"	160	
		Al ₂ SiF ₆ ₃	"	"	"	3560	
		AlF ₃	"	"	"	407	
		MgF ₂	"	"	"	610	
		CaF ₂	"	"	"	2440	
	LARGENT (1948)	Na ₃ AlF ₆	Lapin	P.O.	L.D.	5-6,5	
		"	Rat	"	"	>43000	

AUTEURS	Fluorures Utilisés	Espèces Animales	Voies d'absorp.	Doses Léthales		Observ.
				L.D.	mg F ⁻ /Kg	
SHOWRIE et Coll. (1950)	NaF	Rat	I.P.	DL 50	11	Mort en 24h
	"	"	P.O.	"	36	"
MAYNARD et Coll. (1951)	KF	Rat	P.O.	DL 50	80 [±] 25	Mort en 24h
	KF	"	I.P.	"	21 [±] 0,7	
	KFBO ₄	"	"	"	36 [±] 6	
	NH ₄ F	"	"	"	16	
	CaF ₂	"	"	"	730	
	Na ₃ AlF ₆	"	"	"	1350	Cryolithe synthétique
	NaF	"	"	"	9,7+0,6	Pour 175 gr à 120 jours
	"	"	"	"	4,5- 9	Pour 270 gr à 400 jours
	"	"	"	"	10,6 [±] 2,7	Pour 390 gr à 350 jours
	"	chien	"	"	ca 22,5	
	KF	Cobaye	P.O.	DL	8,2	
	KFBO ₄	Lapin	I.P.	DL	0,543	
LESTER D. (1951)	KF	Rat	P.O.	DL 50	45-50	
	KFBO ₄	"	"	"	290-430	

AUTEURS	Fluorures Utilisés	Espèces Animales	Voies d'absorp.	Doses Léthales		Observ.
				L.D.	mg F ⁻ /Kg	
BLAISDELL (1955)	KFBO ₄	Rat	I.P.	DL 50	34	
DYBING et LOE (1956)	NaF	Rat	I.P.	DL 50	18 18	(M) (F)
	NaF	"	P.O.	"	113 81	(M) (F)
LEONE, GEEVER et MORAN (1956)	NaF	Chien	I.V.	DL 50	20	Débit : 5,4mg/mm F ⁻
	"	Souris	I.V.	"	23,0 ⁺ 0,9	
	"	"	P.O.	"	46,0 ⁺ 1,6	
LU, GREWAL, RICE GRAHAM et ALLMARK (1965)	NaF	Rat	I.V.	DL	60,0 ⁺ 2,4	Débit : 1mg/Kg/mm F ⁻
	"	Rhésus	"	"	65,8 ⁺ 6,3	Singes
	"	Squirrel	"	"	26,6 ⁺ 3,1	
HALL, SMITH et HODGE (1972)	NaF	Lapin	P.O.	TPL	28	mg/l
SHEARER (1974)	NaF	Rat	I.P.	DL sDL	10 25	
MORNSTAD (1975)	NaF	Rat M et F	I.P.	DL 50	49 29 20	45 g à 20 j 230g à 60 j 290g à 90 j
DE LOPEZ, SMITH et HODGE (1976)	NaF	Rat F	P.O.	DL 50	54 52 31	80 g à 30-45 150g jours 250g à 90 j
				TPL50	8-10	mg/l

cutanée (68)(80) mais plus élevées que par voie intra-péritonéale ; quant aux études que nous rapportons sur la voie intra-veineuse, elles sont particulières dans la mesure où les perfusions de fluorures ont été poursuivies jusqu'au décès de l'animal, ce qui majore en partie la dose nécessaire en fait pour entraîner la mort comme le confirme les L.D plus faibles obtenues lorsque le débit de perfusion de fluorures est ralenti (travaux de Leone et al. (47) sur le chien avec des débits de 5,4 et 1 mg F⁻/mn).

3.1.3 L'espèce animale :

Le chien et le lapin semblent plus résistants que le rat avec une certaine discordance lorsque l'on compare les résultats obtenus par divers auteurs, ce qui peut s'expliquer par la variabilité des protocoles expérimentaux et des critères de léthalité. (Notons en particulier la différence très importante de la toxicité de la cryolithe vis à vis du lapin et du rat, d'après Largent : cf Tableau I).

3.1.4 L'âge et le sexe (20 - 50) la plupart des études à ce sujet sont

concordantes : le sexe de l'animal n'intervient pas, contrairement à l'âge : l'animal jeune est plus résistant que l'adulte c'est à dire que les L.D diminuent en fonction de l'âge.

3.2 LA SYMPTOMATOLOGIE

Elle est tout à fait comparable à celle que l'on observe chez l'homme, ainsi que nous le verrons ensuite

3.2.1 Chez le rat : Muehlberger (80) a observé :

hypersalivation, diarrhée, tremblements, convulsions tonico-cloniques terminales.

3.2.2 Chez le lapin : Blaizot (80) injecte en I.V. du fluorure de sodium et observe :

- à la dose de 36 mg de F^- /Kg : dyspnée, salivation, fébricule puis récupération en 2 à 3 h.
- à la dose de 45 mg de F^- /Kg : dyspnée intense, hypersalivation, polyurie, polydipsie, fièvre ; puis paralysie, fibrillations, contractions et tremblements musculaires ; enfin coma et mort.

3.2.3 Chez le chien : Tappeneir (80), à raison de 225 mg de F^- /Kg sous forme de NaF per os, a observé : sommeil, asthénie, respiration accélérée, convulsions (généralisées ou non), vomissements, hypersalivation, larmolement puis paralysies respiratoire et des centres vaso-moteur.

Leone et al. (47) (également sous forme de NaF) en I.V. et aussi per os (jusqu'à 3,1 g de F^- /Kg dans de la nourriture ou en capsule de gélatine) ont observé successivement :

- . Tachypnée, vomissements, défécation
 - . puis chute de tension artérielle, bradycardie, dépression neurologique centrale,
 - . ensuite baisse du rythme et de l'amplitude respiratoire, mydriase.
 - . enfin mort par fibrillation ventriculaire ou asystolie.
- Par ailleurs des convulsions tonico-cloniques avec fasciculations musculaires n'ont été observé qu'avec un débit de fluorures I.V. assez faible (1,1 mg de F^- /Kg/mn au lieu de 5,4 dans les autres cas).
- Des hématémèses ont été observées uniquement par voie orale, à dose massive (3,1 g de F^- /Kg).

3.2.4 Chez le singe : Lu et al. (47) sur des singes Rhésus et Squirrel à raison de 1 mg de F^- /Kg/mn en I.V. (sous forme de NaF) ont observés :

Etat de dépression avec alternance de phase de sommeil et d'insomnie, défécations répétées souvent hémorragiques, pas de vomis-

sement, mais "bave" abondante ; tachypnée puis bradypnée avec dyspnée et "gasp" ; baisse de tension artérielle progressive et bradycardie ; fasciculations musculaires parfois, convulsions cloniques et mydriase terminales.

3.3 LES ETUDES POST-MORTEM. (80)

Elles sont concordantes et montrent :

- une rigidité cadavérique précoce,
- une congestion généralisée de presque tous les organes et des foyers hémorragiques.

3.4 LES ETUDES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

Elles sont moins nombreuses et nous en rapportons ici deux :

3.4.1 Leone et col (47), chez le chien ont observés :

- . des troubles de la repolarisation : modifications occasionnelles du segment ST et des ondes T surtout (en amplitude et en direction).
- . Pas de modification de PR, QRS et QT tant que le rythme reste sinusal.
- . Bradycardie sinusale progressive et majeure puis fibrillation ventriculaire ou asystolie.

3.4.2 Lu et col (48), chez le singe ont observé successivement :

- . Bradycardie sinusale
- . Baisse d'amplitude progressive des ondes R sensible surtout à un stade préterminal avec accentuation des ondes T souvent.
- . Puis augmentation de l'intervalle P.R. avec parfois bloc auriculo-ventriculaire pré-mortem.

3.5 LES ETUDES BIOLOGIQUES

C'est naturellement dans ce domaine que figurent de multiples travaux de plus en plus approfondis au cours des dernières années ; ceux que nous rapportons concernent des altérations importantes des fonctions essentielles sur le plan vital.

3.5.1 La coagulation (47 - 80)

Elle est semble t'il peu ou pas modifiée "in vivo" bien que l'on ait pu observer une hypocoagulabilité "in vitro".

3.5.2 La calcémie et la magnésémie :

Elles sont souvent abaissées, surtout la calcémie. La chute de la calcémie peut être majeure du fait de l'absorption de doses massives de fluorures (au moins égales à la L.D.50) ; elle survient généralement à un stade terminal, encore que la chronologie et le mode de déclenchement de la chute de la calcémie ne soient pas clairement établis.

3.5.2.1 Leone et col (47) ont fait des travaux sur le chien avec administration de fluorure de sodium per os (jusqu'à 3,1 g de F^- /Kg) et en perfusion intra-veineuse (à un débit de 5,4 mg de F^- /Kg/mn) ; les prélèvements sanguins n'ont pas toujours été réalisés à un stade pré-mortem. L'hypocalcémie obtenue est modérée (baisse de 15 % environ).

3.5.2.2 Lin et al. (48) par contre trouvent une chute importante de la calcémie : les mesures ont été effectuées sur des singes avant et après la perfusion intra-veineuse de fluorure de sodium à un débit de 1 mg de F^- /Kg/mn, laquelle était poursuivie jusqu'au décès de l'animal.

La calcémie passe de $9,63 \pm 0,266$ à $3,55 \pm 0,730$ mg/ 100 ml soit une baisse de 63 % alors que la magnésémie passe de $1,68 \pm 0,112$ à $1,40 \pm 0,123$ mg/ 100 ml soit une baisse de 17 %.

3.5.2.3 Cluet (12) a effectué des travaux sur le rat :

administration de 20 mg/Kg de fluorure de sodium en intrapéritonéal, soit 9,05 mg de F^- /Kg alors que la L.D 50 est d'environ 20 mg de F^- /Kg.

Dans ces conditions pratiquement aucune modification de la calcémie n'est observée.

3.5.3 Les taux de fluorures : ils ont été mesurés au niveau de différents organes :

3.5.3.1 Appareil digestif : de façon à apprécier l'absorption de fluorures par voie orale : De Lopez et al. (20), en faisant ingérer à des rats 25 ou 50 mg de F^- /Kg (sous forme de NaF) c'est à dire environ l'équivalent de leur L.D 50 en fonction de leurs âges, ont montré qu'il fallait 2 heures pour que soit absorbé 50 % de la dose ingérée et 4 heures pour que 75 % le soit.

3.5.3.2 Au niveau sanguin (20 - 24 - 32) le taux de fluorures reflète tout à fait l'absorption digestive et décroît donc rapidement au fur et à mesure que le taux de fluorures restant dans l'appareil digestif diminue ; les fluorémies maximales sont toujours mesurées au cours des trois premières heures et le plus souvent au cours des premières 30 ou 60 minutes. Un taux plasmatique léthal, c'est à dire une fluorémie à partir de laquelle survient pratiquement toujours le décès de l'animal, a pu être établi :

- chez le lapin (32) TPL = 28 g/ml
- chez le rat (20) TPL = 8 à 10 g/ml

3.5.3.3 Au niveau des tissus "mous" : les taux de fluorures sont voisins des taux sanguins, avec une certaine affinité :

- pour l'hypophyse et les surrénales, chez le lapin (30)
- pour la rate et les reins, chez le rat (12 - 24)

3.5.3.4 Au niveau des tissus "durs" , les taux de fluorures sont toujours très élevés : Gettler (80) chez le lapin trouve une forte fixation au niveau des os et surtout des dents. Chez le rat on observe aussi une forte fixation osseuse pouvant s'élever jusqu'à 335 mg de F^- /Kg d'extrait sec de tissu osseux (24) ou à 365 mg de F^- /Kg d'extrait sec de tissu osseux (12) mais le taux initial peut être très variable et lui même déjà très élevé (d'après Dost et al. (24) : de 145 à 310 mg de F^- /Kg).

3.5.4 Les perturbations ioniques et de la glycémie

On observe une acidose métabolique (travaux de Cluet (12) chez le rat) et quelques perturbations non significatives du phosphore, du chlore... Par contre l'augmentation de la glycémie est importante, au moins en début d'intoxication : travaux de Handler (80) chez le lapin, de Magenta (80) chez le chien, de Cluet (12) chez le rat (cf. fig. 3).

3.5.5 Les perturbations enzymatiques

Elles intéressent essentiellement le métabolisme des glucides (pouvant ainsi expliquer les modifications de la glycémie) et celui de la chaîne respiratoire cellulaire. Ces perturbations ont fait l'objet de nombreux travaux et commencent à être mieux connues.

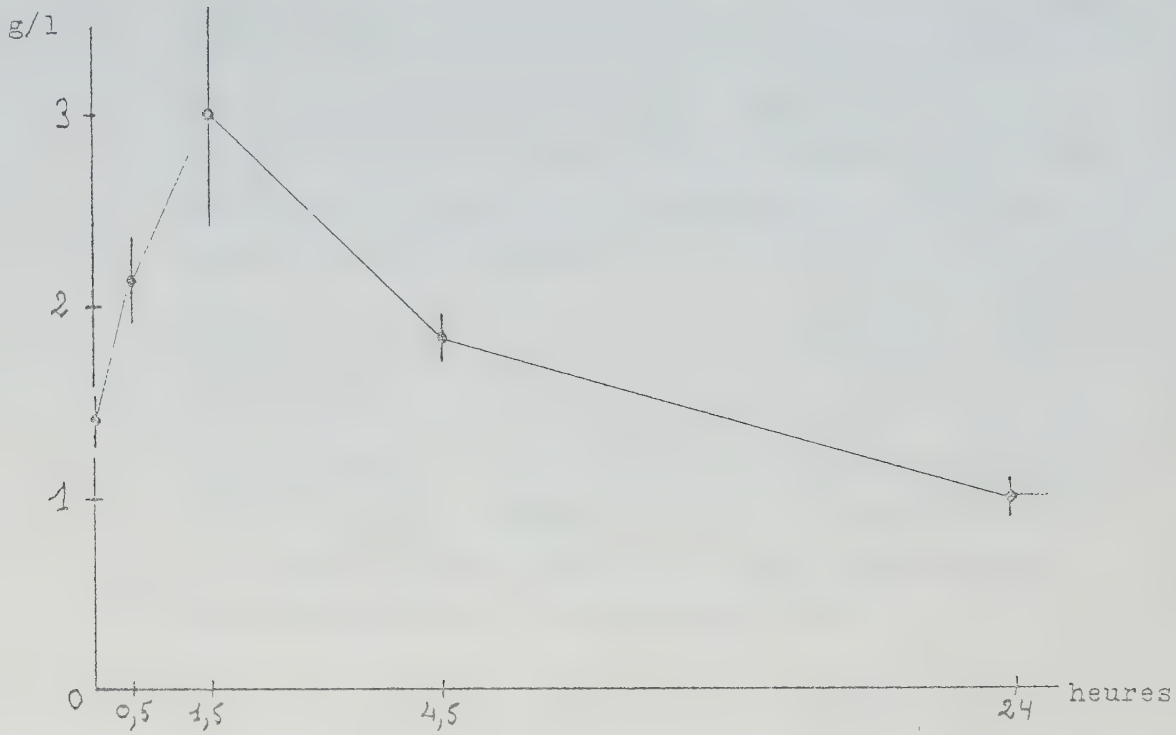
3.5.5.1 Les inhibitions enzymatiques

Outre celle qu'ils ont pour le calcium, les fluorures ont également une grande affinité pour le magnésium, le manganèse..., éléments présents dans de nombreuses enzymes (80) ; par ce mécanisme peuvent s'interpréter les inhibitions de diverses enzymes :

- les cholinestérases : leur inhibition a été mise en

Figure 3

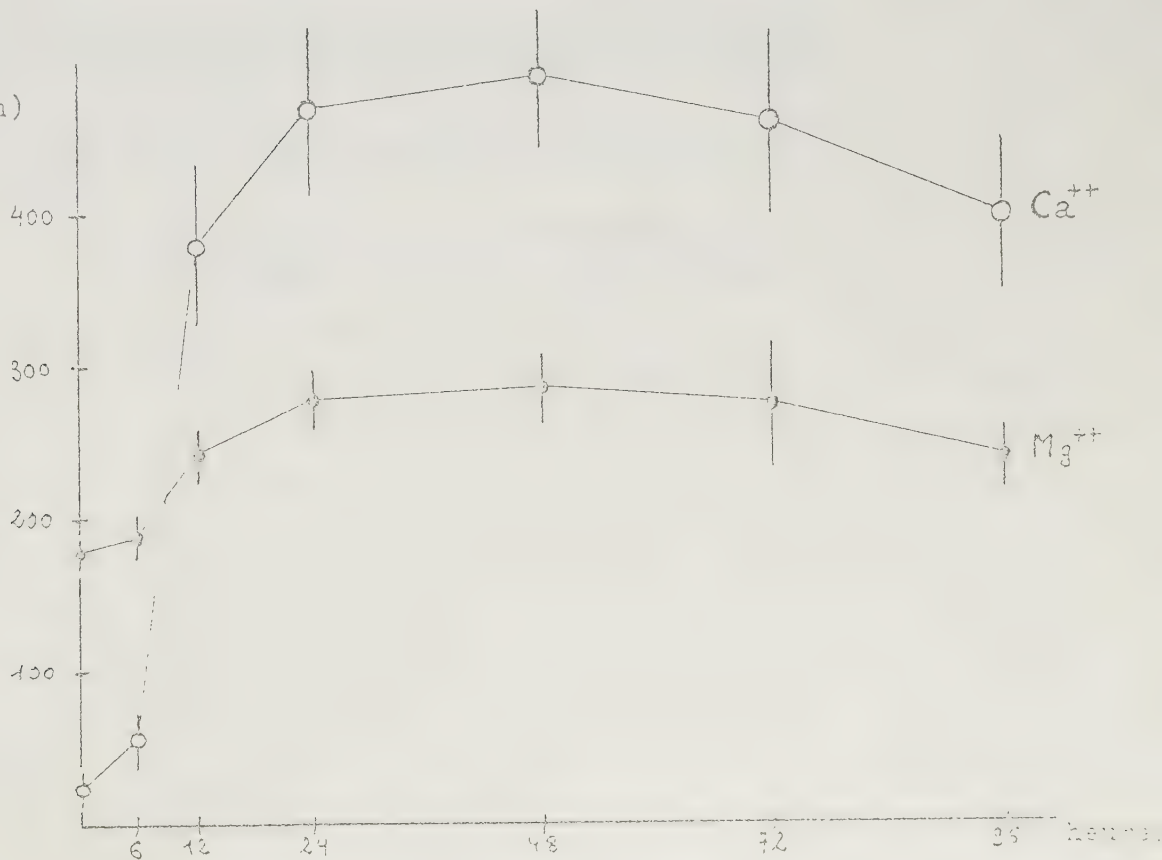
glycémie



D'après Cluet (12) après 20 mg de NaF, I.P., chez le rat

Figure 4

μg de Ca^{++} et
 μg Mg^{++} /g de
 tissu sec (rein)



D'après Suketa et al. (76) après 35 mg de NaF/kg, I.P. chez le rat

évidence "in vitro" ; Knappwost et al. (40) montrèrent que la baisse du taux des acétyl-cholinestérases par les fluorures est d'autant plus importante que le pH est plus bas (c'est à dire que la concentration de HF non dissocié augmente et inversement que la concentration d'ion F^- diminue)

- l'énolase : son inhibition par les fluorures a également été mise en évidence "in vitro" par Warburg et Christian (55), par formation d'un complexe magnésium-fluoro-phosphate. La formation de complexe magnésium-fluoro-phosphate organique serait également la cause de l'inhibition par compétition d'une phosphoglucose mutase musculaire, d'après Najjar (35).
- les phosphatases : elles seraient inhibées directement par la formation réversible d'un complexe magnésium-fluoro-phosphatase et ce d'autant plus que la concentration de magnésium est élevée, d'après Ohlmeyer (35). D'après Muntoni (55), seules les phosphatases alcalines sont inhibées.

3.5.5.2 Conséquences sur les fonctions métaboliques

Le métabolisme des glucides est perturbé :

- il y a blocage de la glycolyse (30 - 80) et plus précisément de la glycolyse anaérobie (35) ;
- blocage également du cycle de l'acide tricarboxylique (17) responsable d'une déplétion cellulaire en glyco-gène ; il s'en suit des perturbations de la fixation du glucose au niveau du muscle et de la formation de glycogène hépatique et enfin des variations de la glycémie.

Handler et al. (34) ont étudié l'action de l'insuline sur ces perturbations ; celles-ci peuvent être compensées par l'apport préventif d'insuline.

Shearer (67) a mesuré les modifications dans le taux de nombreux métabolites au niveau du foie et du rein

chez des rats après injection intra-péritonéale de fluorure de sodium (25 mg de F^- /Kg) ; il conclut à de nombreuses perturbations des cycles de la glycolyse et de l'acide citrique au niveau du foie, tandis que au niveau du rein les perturbations ne sont pas significatives sauf en ce qui concerne le glucose.

Moins manifestes sont les inhibitions de la chaîne respiratoire cellulaire des cytochromes ; Boret (55) suggère que l'oxydation du cytochrome C par la cytochrome-oxydase est inhibée, car cette réaction nécessite l'ion Mg^{++} . Handler et al. (34) ont montré que les fluorures inhibent la formation d'A.T.P. Par ailleurs la perméabilité cellulaire est modifiée (36).

3.5.6 La fonction rénale

Elle a été étudiée particulièrement par Suketa et al. (76) en utilisant des rats mâles de 100 g environ, donc jeunes (on peut estimer la L.D 50 à 50 mg de F^- /Kg en I.P.). Il leur a injecté par voie intra-péritonéale 35 mg de NaF/Kg (soit 19 mg de F^- /Kg). Les taux de Ca^{++} et de Mg^{++} ont été mesurés au niveau du rein (cf. Fig. 4) et d'autres organes.

Les taux de Mg^{++} et surtout de Ca^{++} sont augmentés au niveau du poumon, de la rate et surtout des reins, particulièrement en ce qui concerne le cortex rénal ; par contre ces taux sont abaissés au niveau du cerveau et du foie. Au niveau du rein l'activité de la Ca^{++} ATPase microsomiale est doublée alors que celle de la Mg^{++} ATPase n'est que discrètement majorée (de 16 %).

Le même auteur (76), comme d'autres auparavant, avait par ailleurs montré l'effet diurétique des fluorures. Chez le rat (22,6 mg F^- /Kg P.O.) il a observé un accroissement de l'excrétion urinaire de phosphates (minéraux) et une baisse de l'excrétion de calcium.

Enfin en ce qui concerne l'excrétion urinaire des fluorures elle ne semble pas pouvoir s'accroître proportionnellement à la

fluorémie ; pour des taux élevés elle atteindrait un seuil et même pourrait diminuer (24).

3.6 LES TRAVAUX DE COMBE C. ET VIAL P. (14)

Nous mentionons enfin cette étude car son objectif est tout à fait parallèle à celui de notre travail.

Ces auteurs ont fait ingérer de la RUBIGINE* à des rats et ont mesuré 10, 30 et 40 minutes après, les modifications de la calcémie, de la magnésémie et de la fluorémie, entre autres.

Sur 2 des 3 premiers rats, on observe une chute rapide de la calcémie parallèlement à l'élévation de la fluorémie, tandis que la magnésémie est peu modifiée.

Sur 6 autres rats des essais thérapeutiques ont été pratiqués 15 minutes après ingestion de RUBIGINE*, par perfusion intra-veineuse :

- soit de chlorure de calcium, en quantité variable (rats 4,5 et 10)
- soit de sulfate de magnésium (rat 7)
- soit de chlorure de calcium et de sulfate de magnésium (rats 8 et 9)

Ces travaux n'ayant pu actuellement être poursuivis, l'échantillonnage est de ce fait trop réduit pour que les résultats soient tout à fait démonstratifs ; néanmoins, ces résultats montrent l'efficacité de la thérapeutique calcique mais aussi celle de l'association calcium et magnésium (permettant ainsi une diminution des doses nécessaires en calcium) tandis que le magnésium seul apparaît inefficace pour maintenir la calcémie à un taux suffisant.

A la suite de ce travail les auteurs font des propositions thérapeutiques concernant le traitement des intoxications aiguës humaines (cf. § 8.3.2).

CHAPITRE 4

LES INTOXICATIONS AIGUES HUMAINES

Autant les symptômes cliniques des intoxications aiguës par les fluorures sont bien connus, autant les conséquences biologiques et par suite la physiopathologie de ces intoxications sont encore assez floues sur bien des points.

4.1 ETIOLOGIE

Ce sont des intoxications heureusement assez rares.

4.1.1 Aux U.S.A

Entre 1933 et 1955, on recense environ 45 intoxications mortelles publiées dues aux fluorures par an, soit à peine 1 % des décès par intoxication (35). C'est essentiellement le fluorure de sodium qui était en cause, utilisé alors couramment comme rodenticide, insecticide, désinfectant ou conservateur.

Il s'agit d'intoxications :

- 4.1.1.1 soit accidentelles : le fluorure de sodium étant confondu avec des poudres à usages alimentaire ou parfois médicamenteux ; il s'agit alors souvent d'intoxications multiples ; citons en particulier en 1943 une intoxication collective à Salem (Oregon State Hospital) qui concernait 263 personnes et qui fit 47 morts, rapportée par Llaback et al. (36) :

du fluorure de sodium (utilisé comme rodenticide) avait été incorporé dans la préparation d'oeufs brouillés. La fréquence de ces intoxications depuis 1950 semble s'être nettement atténué, sans doute suite à des mesures préventives incluant un usage plus réglementé du fluorure de sodium. (Citons cependant un cas rapporté par Yolken R. et al. (84) en 1976 concernant une fillette de 2 ans 1/2 où le fluorure en cause n'était pas du fluorure de sodium mais du silicofluorure de sodium utilisé comme produit de blanchisserie).

4.1.1.2 Soit suicidaires : leur fréquence ne paraissant pas avoir décliné de façon sensible, et représentant ainsi la majorité des intoxications mortelles actuelles.

4.1.2 En France

Ce n'est pas le fluorure de sodium qui est généralement en cause, sauf parfois de façon accidentelle à l'occasion d'épreuve d'hyperglycémie provoquée et particulièrement ces dernières années. Ce sont parfois des intoxications professionnelles (acide fluorhydrique...). Mais avant tout ce sont les antirouilles pour le linge (acide fluorhydrique, bifluorure d'ammonium...) qui sont à l'origine des intoxications :

4.1.2.1 Soit accidentelles : ce sont alors les enfants qui sont victimes de ces intoxications le plus souvent (49).

4.1.2.2 Soit suicidaires : ce sont les plus fréquentes, surtout depuis 1965, année marquée par une véritable épidémie de suicides à la Martinique : 30 cas en 14 mois avec 50 % de mortalité (72). A noter que depuis, les intoxiqués volontaires en métropole sont souvent d'origine antillaise. L'antirouille en cause généralement est la RUCILLA[®] aussi bien lors des intoxications accidentelles que suicidaires. Les intoxications criminelles par les fluorures sont excep-

tionelles.

Dans l'avenir, on peut éventuellement s'attendre à observer des intoxications par des cachets de fluorure de sodium dosés à 25, 50 voire 100 mg, du fait de leur usage paraissant de plus en plus fréquent en rhumatologie ; par contre les comprimés de fluorure de sodium ou de calcium faiblement dosés (0,5 mg) utilisés pour la prévention des caries n'ont à notre connaissance jamais été à l'origine d'intoxication grave même chez de jeunes enfants en ayant ingérés une ou deux centaines d'exemplaires.

4.2 LES DOSES LETHALES

Chez l'homme, elles ont été évaluées d'après de multiples observations : par exemple Bredeman (80) en 1956 notait en fonction de doses croissantes de fluorure de sodium ingérées :

- 0,25 g : vomissements, douleurs abdominales
- 1 g : céphalées
- 5 g : signes cardiaques
- 10 g : mort

Des cas de survie après ingestion de doses supérieures, 50 voire 80 g ont été décrits (80), mais toujours avec évacuation gastrique précoce par des vomissements ; par contre des décès ont été rapporté pour des doses de 4 à 5 g (de NaF). La plupart des auteurs se rejoignent sur une dose létale appréciée à 5 g soit 70 mg de NaF/Kg ce qui correspond à 32 mg de F^- /Kg. Gosselin et al. (30) entre autres retiennent ce chiffre et évaluent à 1 g de NaF la dose dangereuse. (A des doses inférieures à 1 g de NaF on peut cependant observer des signes digestifs, et même à des doses de 100 mg utilisées en thérapeutique). Par ailleurs, ils retiennent comme dose létale pour l'acide fluorhydrique : 1,5 g soit 21 mg de HF/Kg ce qui correspond à 20 mg de F^- /Kg. Quant au bifluorure d'ammonium, nous n'avons pas relevé de dose létale humaine dans la littérature. Il est très vraisemblable qu'elle se situe entre celle de l'acide fluorhydrique et celle du fluorure d'ammonium, laquelle est comparable à celle du fluorure de sodium (exprimée en ions F^-)



On peut donc évaluer la dose létale du bifluorure d'ammonium à 26 mg de F^- /Kg soit 40 mg de NH_4HF_2 /Kg c'est à dire 2,8 g chez un adulte (résultats qui sont concordants avec ceux cités au chapitre précédent : chez divers animaux, les D.L de NH_4HF_2 étant pratiquement double de celle de HF).

D.L.	Adulte	Rapportée au poids	
		Comp. / Kg	F^- / Kg
NaF	5 g	70 mg/Kg	30 mg/Kg
HF	1,5 g	20 mg/Kg	20 mg/Kg
NH_4HF_2	2,8 g	40 mg/Kg	25 mg/Kg

4.3 SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les symptômes de l'intoxication aigüe par ingestion de fluorures sont assez caractéristiques et ont été bien décrits, en particulier depuis les études de Roholm K. (65). Les troubles débutent précocément, en moins de 30 minutes, et on observe successivement :

4.3.1 Des signes gastro-intestinaux :

Les vomissements font très rarement défaut et ils atténuent d'autant plus la gravité de l'intoxication qu'ils sont précoces ; ils sont volontiers irritants pouvant entraîner des brûlures des lèvres ou des surfaces cutanées contaminées ; ils peuvent devenir hémorragiques. On peut observer de plus des nausées, des douleurs abdominales, une hypersalivation, une dysphagie, une polydipsie et enfin après un délai variable une diarrhée qui peut également être hémorragique.

4.3.2 Des signes neuro-musculaires

Ils sont plus polymorphes et moins constants ; on a décrit :

- des céphalées, des paresthésies plus ou moins douloureuses (surtout au niveau du visage et des extrémités).
- des crampes musculaires, des fasciculations, des secousses myocloniques, des myalgies, une asthénie musculaire.
- des crises "convulsives" tonico-cloniques assez souvent, soit de type comitial, soit de type tétanique (15).
- des spasmes carpro-pédals ainsi que les signes de Chvostek et de Trousseau, ce dernier souvent spontané.
- des signes oculo-moteurs : mouvements incoordonnés des globes oculaires, diplopie, mydriase, ptosis.
- un coma, d'installation brutale, généralement contemporain des manifestations suivantes.

4.3.3 Des signes cardio-respiratoires

Après un délai variable (de quelques heures généralement) au cours duquel on peut simplement observer de la pâleur, éventuellement des sueurs, souvent une polypnée superficielle, survient de façon brutale un collapsus avec chute de tension artérielle et tachycardie puis arrêt circulatoire (l'E.C.G. mettant en évidence une fibrillation ventriculaire) ; cet arrêt circulatoire peut d'ailleurs survenir sans prodrome. Parfois c'est un O.A.P. qui domine initialement ces manifestations respiratoires, avec cyanose.

4.4 SYMPTOMATOLOGIE PARACLINIQUE

4.4.1 L'E.C.G. (07)

On peut observer :

4.4.1.1 Des signes "d'hypocalcémie" :

- allongement de l'espace QT (52/100e dans une observation de Yolken R. et al. (84)).
- ondes T pointues, amples, fines.

4.4.1.2 Des fibrillations ventriculaires récidivantes malgré les cardioversions, avec parfois passage en tachycardie ventriculaire (17).

4.4.2 La biologie

4.4.2.1 L'hypocalcémie : souvent majeure : 50 à 20 mg/l.

Elle n'apparaît qu'après un certain délai, d'où son absence parfois lors de décès précoce ; on ne peut donc lui attribuer formellement une valeur pronostique.

4.4.2.2 L'acidose : sévère, essentiellement métabolique. Par exemple, chez un adulte ayant ingéré 120 g de NaF, pH artériel à 6,91 (01).

4.4.2.3 L'hémoconcentration (07) constante, objectivée par une élévation de l'hématocrite et une élévation de la protéinémie.

4.4.2.4 L'hyperglycémie : souvent trouvée, ne relevant pas uniquement des perfusions glucosées, presque toujours pratiquées (53).

4.4.2.5 Les taux de fluorures : ils n'ont été mesurés dans le sang ou les urines lors d'intoxications humaines que depuis relativement peu d'années (si l'on excepte les analyses post-mortem).

La fluorémie est normalement de 0,15 mg/l d'après Singer L. et Armstrong W.D. (69) avec des variations importantes en

fonction des apports alimentaires, c'est à dire avant tout du taux de fluorures de l'eau de boisson.

Les taux plasmatiques mesurés lors d'intoxications aiguës sont jusqu'à 100 fois supérieurs :

- 14 mg/l Yolken R. et al. (84)
- 10 mg/l Bismuth C. et al. (07)
- 9 mg/l Berman B. et al. (06)
- 2 mg/l Abukurah A.R et al. (01)

Dans les urines, la détermination du taux de fluorures permet d'évaluer la clearance rénale (C_f) et de surveiller l'élimination urinaire des fluorures :

Abukurah A.R. et al. (01) ont observé un accroissement de la C_f lorsqu'était augmentée la diurèse, en l'occurrence avec l'administration de 50 mg d'acide éthracrynique (la C_f passait de 3,1 ml/mn à 10,3 ml/mn, chez un homme de 25 ans qui avait ingéré 120 g de NaF).

4.4.2.6 Les autres facteurs biologiques :

Certains facteurs ioniques (magnésium, phosphates, potassium...) ou enzymatiques (cholinestérases, phosphatases...) peuvent subir des modifications, inconstantes, souvent non significatives, parfois non concordantes (par exemple kaliémies à 6,7 mEq/l dans une observation de Yolken R. et al. (84) et à 2,5 mEq/l dans une autre de Abukurah A.R et al. (01).)

Les facteurs de coagulation ne sont généralement pas altérés ; mais cette question n'est pas totalement élucidée ainsi qu'en témoigne une observation de Lapeyre M. et al. (45) : Chez un enfant de 13 ans à qui l'on avait fait ingérer 40 g de fluorure de sodium au lieu de galactose, on a observé 24 heures après un allongement du temps de coagulation et du temps de Quick alors qu'il n'y avait pas de perturbation le jour même de l'intoxication.

4.5 FORMES CLINIQUES

4.5.1 Les intoxications par la "RUBIGINE*" : -----

Elles réalisent en plus de l'intoxication par fluorures qui reste prépondérante, une intoxication par l'acide oxalique (contenu en petite quantité dans ce produit). L'acide oxalique a également une grande affinité pour le calcium, mais surtout, les cristaux d'oxalates de calcium formés précipitent au niveau des tubules rénaux induisant une insuffisance rénale oligo-anurique (15). En fait celle ci est peu fréquente sans doute parce que soit la quantité de produit absorbée est importante et l'intoxication alors gravissime n'a pas le temps d'évoluer jusqu'aux complications rénales, soit la quantité absorbée est plus faible et l'oxalate de calcium peut être éliminé dans la mesure où une bonne diurèse est assurée.

4.5.2 Des urticaires ont été parfois observés (35 -80) ; il convient -----

de bien les différencier des effets corrosifs des vomissements ou de la diarrhée sur les surfaces cutanées contaminées. Chez des sujets "allergiques", ces manifestations cutanées et parfois d'autres symptômes très variés (80) peuvent se voir même pour des doses minimales.

4.5.3 Les intoxications chez la femme enceinte -----

Nous avons relevé deux cas dans la littérature :

- l'un rapporté par Peters J.H. (53), concerne une jeune femme enceinte de 1 mois à 1 mois et demi et qui après avoir absorbé un insecticide à base de fluorure de sodium présenta une intoxication aigue sérieuse avec manifestations neurologiques d'hypocalcémie. Après une grossesse qui se poursuivit ensuite presque normalement, elle accoucha à terme d'un fils tout à fait normal.

- l'autre rapporté par Cossa et al. (15) concerne une femme qui était enceinte de 7 mois et qui après avoir absorbé de la RUBIGINE* présenta une intoxication aigue comparable ou peut-être plus sévère, (outre les manifestations neurologiques existaient un coma et un collapsus). Une césarienne fut rapidement pratiquée et révéla que le foetus était déjà mort, "in utero".

4.6 EVOLUTION CLINIQUE

La mortalité par intoxications aiguës par les fluorures est élevée : environ 50 % (28 - 72), en particulier en ce qui concerne les intoxications par la RUBIGINE*.

La mort survient rapidement après ingestion des fluorures, entre 15 minutes et 24 heures et le plus souvent entre 2 et 4 heures, voire entre 6 et 10 heures (35). Au delà de 24 heures, le pronostic est favorable.

Des complications peuvent alors se manifester : nous avons déjà cité les complications rénales propres à la RUBIGINE* ; mais parfois d'autres insuffisances rénales ne relevant pas de l'acide oxalique peuvent être observées, en particulier des insuffisances rénales à diurèse conservée (07).

Peu fréquentes sont les complications digestives du fait de l'action caustique des fluorures ; en effet, si des perforations gastriques voire intestinales sont fréquemment mentionnées, mais toujours post-mortem, par contre chez les intoxiqués ayant survécus, les examens radiographiques ou endoscopiques ne montrent pas souvent l'ulcération gastrique ou autre. Cependant Abukurah A.R. et al. (01) rapportent une sténose complète de la jonction pharyngo-oesophagienne qui a nécessité une gastrotomie maintenue pendant un mois. (Ce même malade a d'ailleurs présenté un infarctus myocardique consécutif à la 40e des 63 cardioversions électriques qui ont été nécessaires pour réduire les épisodes successifs de fibrillations ventriculaires).

Généralement, l'évolution, lorsqu'elle n'est pas rapidement mortelle, se fait vers la récupération totale, sans séquelle, en quelques heures ou quelques jours avec une asthénie importante et des douleurs épigastriques fréquemment. Une interruption passagère du transit (de 48 heures) a également été signalée (06).

Parfois les signes neuro-musculaires sont assez longs à régresser, en quelques jours, de façon progressive. Cossa P. et al. (15) rapportent même une observation où ces signes se sont prolongés sur plusieurs semaines, avec des secousses myocloniques en salve, un syndrome cérébelleux cinétiques et des crises convulsives toniques. (Chez cette intoxiquée, il a été noté par ailleurs une altération des ongles, à rattacher peut être à l'acide oxalique contenu dans la RUBIGINE* supposée avoir été ingérée ; une élimination urinaire de cristaux d'oxalates au 4e jour en avait d'ailleurs apporté la preuve).

4.7 ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Dans la littérature on relève exclusivement des études post mortem, toutes concordantes avec principalement des lésions congestives généralisées, des plages nécrotiques digestives de profondeur variable et essentiellement gastriques, et des foyers hémorragiques digestifs et parfois d'autres organes. Une étude de Roholm K. (65) à propos de 32 cas mortels, répertorie les différentes lésions et leurs fréquences, avec en particulier une atteinte gastrique dans 30 cas.

Beaucoup observent une incoagulabilité du sang (80 - 81).

4.7.1 Examen macroscopique

4.7.1.1 Au niveau de l'estomac : on peut observer différents degrés de lésions : abrasion superficielle, plages sphacellées d'épaisseur variable pouvant entraîner des perforations, retrouvées dans 6 cas sur 10 d'après Bismuth C. et al. (07) à propos d'intoxications par la RUBIGINE* ; il apparaît que lors d'ingestion d'acide fluorhydrique, ces lésions gastriques sont plus intenses et très précoces (22). On observe par ailleurs des foyers multiples de suffusion hémorragique, et un oedème de tous les plans de la paroi gastrique.

4.7.1.2 Au niveau des autres segments digestifs

On ne trouve pas de lésion comparable au niveau de la cavité buccale, du carrefour aéro-digestif et de l'oesophage sauf en cas d'ingestion d'acide fluorhydrique où on peut également observer des lésions nécrotiques (22) (et exception faite aussi de l'observation de Abukurah A.R. et al. (01) déjà citée.)

Quant au reste de l'intestin, des zones de nécroses peuvent aussi se présenter, aux niveaux du duodénum, du jéjunum moins souvent, et du colon plus rarement encore.

4.7.1.3 Au niveau du foie, des poumons, des reins

On note une congestion hyperhémique de degré variable.

4.7.1.4 Au niveau du cerveau

Outre l'œdème presque constant, on observe fréquemment un "piqueté" hémorragique, parfois une hémorragie méningée (46).

4.7.1.5 Au niveau des autres organes

Les lésions sont plus occasionnelles : rate congestive parfois hémorragique ; surrénale, cœur congestifs.

4.7.2 Examen histologique

4.7.2.1 L'estomac (77). On observe : des zones de nécrose de coagulation, et en dehors de ces régions nécrosées, des suffusions hémorragiques microscopiques diffuses, un œdème interstitiel dissociant les glandes gastriques sensiblement normales, prédominant autour des vaisseaux d'aspect vasoplégiques, œdème qui s'étend en profondeur jusqu'à la sous-muqueuse.

4.7.2.2 Le foie (17 - 77). On note : un œdème important concernant

les branches portales, les veines centrolobulaires, les sinusoides très dilatés, les travées d'hépatocytes qui sont dissociées.

4.7.2.6 Les autres organes : on observe encore de l'oedème surtout autour des vaisseaux, en particulier :

- dilatation des sinus de la rate au niveau de laquelle existe également une turgescence des éléments réticulaires (72 - 77)
- clarification diffuse des surrénales : couches glomérulée et surtout fasciculée (77).

4.7.3 Analyses toxicologiques

Hodge H.C. et al. (35) rapportent les résultats obtenus par Bettler et Ellerbrook à propos de 5 cas d'intoxication par du fluorure de sodium, et de Steenhauer et Kedde à propos d'un cas d'intoxication par du fluorosilicate de sodium (Tableau II)

Le Breton R. et al. (46) rapportent deux cas d'intoxication accidentelles par du fluorure de sodium (à l'occasion d'épreuve d'hyperglycémie provoquée) ; deux méthodes d'analyse ont été mise en oeuvre pour déterminer les taux de fluorures dans les différents viscères (Tableau II).

4.8 PHYSIOPATHOLOGIE

Différents mécanismes interviennent au cours d'une intoxication aigue par des fluorures :

4.8.1 L'action corrosive

Elle est fonction de la nature, de la concentration des fluorures, et du pH; C'est ainsi que l'acide fluorhydrique - HF - apparait

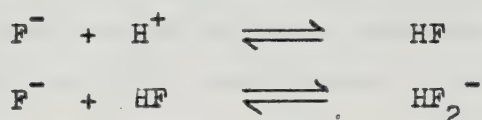
TABLEAU II

	GETTLER et ELLERBROOK (1939)	STEENHAUER et KEDDE	LE BRETON et al. (1976)			
			Mlle D (29 ans)		Mme D (50 ans)	
			Methode colori- métrique	Methode electro- métrique	Methode colori- métrique	Methode electro- métrique
estomac	-	-	4	4,375	0,006	0,010
intestin	-	-	4,1	4,5	0,012	0,014
rein	4,6 - 11,6	-	0,387	0,500	-	-
foie	0,36 - 0,70	7,2	0,155	0,165	0,004	0,009
rate	0,25 - 0,30	-	0,140	0,155	-	-
coeur	10,6	-	0,055	0,067	0,008	0,014
poumon	12,4 - 15,6	-	0,041	0,065	0,002	0,006
cerveau	1,6 - 3,4	-	-	-	0,001	0,001
sang	3,5 - 15,5	5,8	-	-	0,004	0,006
contenu stomacal	-	4,4	-	-	0,017	0,027
urines	-	68,8	-	-	-	-
feces	-	10,6	-	-	-	-
en ppm			en g de F ⁻ /Kg			

plus caustique que le fluorure de sodium - NaF - bien que le fluorure de sodium en milieu gastrique réagisse avec l'acide chlorhydrique pour former de l'acide fluorhydrique (53) :



Ainsi, tandis que NaF en lui même n'est pas caustique, par contre, le contenu stomacal après ingestion de NaF est lui corrosif comme en témoignent les vomissements qui peuvent entraîner des brûlures cutanées (ou qui peuvent dépolir le verre (53), réaction spécifique de HF). En fait, c'est le pH du contenu stomacal qui est déterminant : à pH 7 les fluorures sont au plus dissociés sous forme d'ions F^- , tandis que plus le pH diminue, plus la concentration en HF non dissocié augmente, tandis que les ions F^- se font plus rares et que se forment des ions HF_2^- (19).



C'est cette action caustique des fluorures qui entraîne éventuellement des perforations gastriques ou digestives autres ; comme on l'a vu plus haut, ces perforations n'ont été observées que post-mortem, c'est dire que cette action corrosive des fluorures conditionne directement le pronostic vital.

Fort heureusement, cet effet caustique ne se manifeste pas obligatoirement, sans que l'on puisse d'ailleurs toujours l'expliquer de façon satisfaisante ; peut-être une hypersécrétion acide chez certains individus, en particulier post prandiale ; cependant la vacuité gastrique est défavorable tandis que la présence d'aliments permet une dilution et aussi une neutralisation, en partie, des fluorures, par les éléments présents dans les aliments (cf Chapitre 2).

4.8.2 L'affinité des fluorures pour le calcium

C'est ce qui caractérise principalement le mode d'action des fluorures, avec comme conséquence l'hypocalcémie dont on a vu

qu'elle pouvait être majeure. On y rattache différents effets :

4.8.2.1 L'hypocoagulabilité : elle est d'un intérêt limité, car sans traduction clinique sauf peut-être des hémorragies pétéchiales terminales, très rares (30 - 80). Elle a pu être mise en évidence "in vitro" mais elle reste controversée quant à son mécanisme "in vivo" et même quant à sa réalité : Peters J.H. (53) rapporte même un cas d'hypercoagulabilité.

4.8.2.2 Les troubles neurologiques et cardiaques :

L'hypocalcémie est responsable des manifestations tétaniques et en partie, des troubles cardiaques ; en effet, ces derniers, et particulièrement les fibrillations ventriculaires peuvent survenir avant que soit réalisée l'hypocalcémie (35) ou bien que la calcémie soit corrigée par un apport calcique adapté ; sans doute la cellule myocardique comme toute cellule est -elle directement atteinte par les fluorures au niveau de son métabolisme cellulaire comme nous allons le voir ci-dessous.

4.8.3 Les inhibitions enzymatiques

Cette action des fluorures au niveau de différentes chaînes métaboliques commence à être mieux cernée, essentiellement à la suite d'expérimentations animales (cf. § 3.5.5)

Rappelons que ce sont le métabolisme des glucides et celui de la chaîne respiratoire cellulaire qui sont perturbés par ces inhibitions enzymatiques concernant en particulier l'énolase, des phosphatases, des cholinestérases.

Toutes ces inhibitions enzymatiques permettent d'expliquer certaines manifestations cliniques ou tout au moins de proposer des hypothèses. Ainsi certaines manifestations neuromusculaires pourraient être rattachées à l'inhibition des cholinestérases (85) expliquant ainsi leur polymorphisme (tous les signes neuromusculaires ne peuvent être totalement rattachés à l'hypocalcémie) ;

néanmoins les travaux de Dybing et Loe ou de Rice et Lu (30) contredisent cette hypothèse.

Les troubles cardiaques eux non plus ne relèvent pas complètement de l'hypocalcémie ; cependant l'augmentation de la sensibilité des muscles striés à l'acétylcholine (35) ne se manifeste pas au niveau du myocarde sauf expérimentalement. C'est vraisemblablement au niveau du métabolisme cellulaire que passe le mode d'action des fluorures entraînant baisse de la puissance contractile du myocarde et hyperexcitabilité (30 - 35).

CHAPITRE 5

LES ANTIROUILLES FLUORES COMMERCIALISES EN FRANCE

=====

Ces différents produits utilisés pour enlever les taches de rouille sur les tissus ont donc été répertoriés. Certains avaient déjà été cités par Damiens (18) en 1965. Beaucoup ne sont plus commercialisés actuellement, mais nous les mentionnons cependant car il est possible que des exemplaires aient été conservés.

Les compositions, lorsqu'elles nous ont été communiquées par les fabricants de ces produits, à titre confidentiel, ne sont donc pas précisées ; mais les concentrations en fluorures ont été calculées et sont signalées de façon à pouvoir apprécier et traiter au mieux toute intoxication par ces produits.

Le tableau III répertorie ces résultats ainsi que différentes caractéristiques des produits, dans la mesure où elles nous ont été communiquées.

Les teneurs en fluorures des antirouilles commercialisés en France sont donc assez variables : de 9,4 à 25,6 g de F^- pour 100 ml.

Si l'on prend l'exemple de 100 ml de RUBIGINE^{*}, ce qui représente 12,4 g de F^- , la quantité de calcium correspondante en équivalent-gramme est de 13 g de Ca^{++} .

- soit 36 g de chlorure de calcium, c'est à dire 70 ampoules de 10 ml à 5 % (= 0,45 mmoles /ml). (1)
- soit 144,4 g de gluconate de calcium, c'est à dire 145 ampoules de 10 ml à 10 %.

(1) N.B. : Le chlorure de CALCIUM AGUETTANT 10 %^{*} contient en fait 4,93 % de $CaCl_2$

TABLEAU III

PRODUITS ET FABRIQUANTS	PRESENTATION		pH	COMPOSITION		Teneur en Fluorures gF ⁻ /100ml
	Emballage	Aspect		Acide Fluorhy.	Bifluor d'ammon.	
* (1) <u>AUFRA</u> Société SADY 131 à 135 rue G. Péri BP9 59704 MARQ EN BAROEUL et <u>MOGLY</u> * (1) CEDICO FRANCE S.A 88 rue de Bonne Espérance 59410 PETITE FORET	Flacon plastique 30 ml	liquide incolore		0	15 % à 20 %	10 à 13,3
<u>DANIKA</u> * TINXIROL S.A 82 av du Général de Gaulle 92250 La Garenne Colombes	Flacon plastique 60 ml	liquide gris blanc crèmeux		0	+	13,3
<u>FERRISOLV</u> * Ernest F. MOSS and Co Ltd Dundas Lane - PORTSMOUTH Hampshire - ENGLAND Importateur : A. LEROY 8-10 rue R. Marcheron 92 VANVES	Flacon plastique 360 ml		1	+	+	25,6
<u>GEOSYL</u> * (1) GEOSYL S.A BP 625 - Z.I Vert galant 66 av du château Saint Ouen l'Aumône 95004 GERZY CEDEX et <u>SIPRATIC</u> * (1) Ets LESCOT Z.I Chemin du Corps de Garde 77360 VAIRES SUR MARNE	Flacon plastique 50 ml			13,3		12,6

(1) Produit n'étant plus commercialisé

TABLEAU III (suite)

GLEIZAL* rouille Laboratoires GLEIZAL S.A 62 rue de Bonnel 69003 LYON	flacon plastique 60 ml	liquide incolore.		+	+	16,0
PANAMAX* Soc. des produits LIBERON 15 rue Joliot Curie 91690 SACLAS						
- ANTIROUILLE	Burette 60 ml	liquide		+	+	9,9
- ECLAIRCISSEUR	Flacon plastique 0,51 l et 5 l					
PANAMAX* (1)	40 ml	liquide		2 %	15 %	11,9
PANAMYR* (1) Les produits PANAMYR Pan'Import. Panamyr S.A Z.I GOUSSAINVILLE 95190	33 ml	liquide		5 %	20 %	18,1
RUBIGINE* J. Tirel S.A.R.L 27 et 29 rue Raffet 75016 PARIS	30, 60 115, 195 ml	liquide incolore	1 à 2	+	+	12,4
RUSTEX* Solimpex S.A et Laboratoires REISACHER 170 av de Thiers 69006 LYON	flacon plastique	liquide incolore	0	+	+	20,0
PLUD'ROUILL* (1) Laboratoires LEPASQ 40 rue Ste Geneviève 69006 LYON	25 ml	liquide		0	+	?
O TICK 6* (1) FLOSS antirouille* (1) PRODEF antirouille Ets PRODEF 92305 LEVALLOIS PERRET	flacon plastique 30 ml	liquide incolore		5,14%	16,25%	15,7

CHAPITRE 6

OBSERVATIONS CLINIQUES ET MEDICO-LEGALES =====

Dans ce chapitre nous rapportons les observations recueillies :

- au centre anti-poison de Lyon (Dr. V. VINCENT),
- dans les services de toxicologie clinique (Pr. L. ROCHE) et de réanimation (Pr. J. MOTIN - Pr. Ag. P. BOULETREAUX) du pavillon N de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon,
- à l'institut médico-légal de Lyon (Pr. Ag. J. VEDRINNE).

6.1 OBSERVATIONS DU CENTRE ANTI-POISON DE LYON (C.A.P)

Les appels reçus au C.A.P concernant les intoxications aiguës par fluorures peuvent se classer en quatre catégories :

- les intoxications par ingestion de médicaments,
- les intoxications par inhalation,
- les intoxications par contact cutanéomuqueux,
- les intoxications par ingestion de fluorures à usage industriel ou ménager.

6.1.1 Les intoxications par ingestion de médicaments : -----

Ils ont été répertoriés sur la période de 1973 à 1978 inclus.

6.1.1.1 Il s'agit essentiellement d'enfants ayant ingéré ou suspectés d'avoir ingéré en quantité souvent déterminée approximativement, des comprimés préventifs de carie dentaire ; ces derniers sont dosés à 0,25 mg de F^- , soit sous forme de fluorure de calcium :

FLUORMONAL^{*} , FLUORURE DE CALCIUM LOBICA^{*}

soit

sous forme de fluorure de sodium :

ZYMAFLUOR^{*} , FLUORURE DE SODIUM LOBICA^{*}.

Les observations ont été condensées dans les tableaux IV et IVbis où ont été notés particulièrement les troubles cliniques éventuellement observés, ce de façon précoce lors de l'appel téléphonique initial, ou plus tardivement, lorsque par courrier l'évolution nous a été communiquée.

Il en ressort que sur 60 appels concernant l'ingestion de fluorure de calcium (dont 1 appel, sans rapport avec un surdosage, ne concerne donc pas cette étude) des troubles digestifs ont été observés 4 fois (soit 7 % des cas).

La fréquence de ces troubles digestifs a une distribution non significative en fonction de la dose ingérée par kilo de poids (fig 5).

Quant aux 37 cas concernant l'ingestion de fluorure de sodium, on relève des troubles digestifs 6 fois (soit 17 % des cas), en particulier des vomissements 3 fois. La fréquence de ces troubles digestifs augmente de façon significative en fonction de la dose ingérée par kilo de poids (fig. 5 bis).

Ces derniers résultats sont tout à fait concordants avec ceux de P. WINKLER (83) concernant une étude analogue sur l'ingestion de fluorure de sodium exclusivement, étude beaucoup plus fournie que celle ci (509 cas) effectuée au Centre Suisse d'Information Toxicologique. En particulier, il faut noter que dans cette étude la fréquence des troubles digestifs était de 18,5 %.

TABLEAU IV

FLUORURE DE CALCIUM (à 0,25 mg de F⁻/cp.)

DOSSIERS	Quantité ingérée		Enfants			mg F ⁻ /Kg	Symptômes	Evolution
	en cp.	mg de F ⁻	Age	Sexe	Poids		Initiaux	
73-27535	?	?	30 m	F	?	?	-	-
73-27565	50-150	12,5-37,5	6 a	M	20	0,6-1,9	-	-
73-28381	10	2,5	3 a	M	14	0,18	-	-
73-30074	?	?	22 m	?	13	?	?	?
73-30788	100	25	2 a	F	12	2,1	-	-
74-34436	dose therap. depuis 15 jours		6 a	M			Douleurs articul. Polydipsie	guérison
74-34508	10-30	2,5-7,5	3 a	F	13,5	0,19-0,56	Douleurs abdomin.	guérison
74-39049	10	2,5	30 m	F	12	0,21	-	-
75-00166	50	12,5	3 a	F	13,5	0,93	-	-
			7 a	M	22	0,57	-	-
75-02062	75	18,75	5 a	F	17	1,1	-	-
75-03619	180	45	6 a	M	20	2,25	-	-
75-03792	170	42,5	4 a	M	16	2,7	-	-
75-03957	100	25	3 a	F	13,5	1,9	Hyper- thermie	guérison
75-04697	15-20	3,75-5	24 m	?	13	0,29-0,38	-	?
75-06039	100	25	26 m	M	15	1,7	-	?
75-06485	50	12,5	5 a	F	13	0,96	-	-

FLUORURE DE CALCIUM (suite)

76-00008	100	25	24 m	F	10	2,5	-	?
76-00915	150	37,5	24 m	F	11,5	3,3	Réaction allergique	guérison (relation incertaine)
76-01007	200	50	3 a	F	18	2,7	-	-
76-01326	5	1,25	6 a	M	20	0,06	?	?
76-02009	200	50	5 a	F	17	2,9	?	?
76-02531	100	25	3 a	M	18	1,4	-	-
76-06124	100-120	25-30	28 m	M	13	1,9-2,3	-	?
76-06276	100	25	23 m	M	12	2,1	-	-
76-06904	6	1,5	30 m	F	12,5	0,12	?	?
76-07891	150	37,5	3 a	F	13	2,9	-	-
77-00191	100	25	4 a	F	20	1,25	-	-
77-01009	85	21,25	4 a	M	16	1,33	-	-
77-01525	15	3,75	3 a	?	12	0,31	-	?
77-02808	80	20	30 m	F	12,5	1,6	-	-
77-03124	100	25	24 m	F	12	2,1	-	-
77-03313	100	25	24 m	M	12	2,1	-	-
77-04236	30	7,5	4 a	M	16	0,47	?	?
77-05673	20	5	3 a	M	15	0,33	-	-
77-06480	30	7,5	24 m	F	11,5	0,65	?	?
77-06624	150	37,5	?	M	?	?	?	?
77-07132	100	25	3 a	M	14	1,8	-	-

FLUORURE DE CALCIUM (suite)

77-07555	8	2	24 m	F	11,5	0,17	?	?
	8	2	3 a	F	13,5	0,15	?	?
78-00100	20-30	5-7,5	3 a	F	13,5	0,37-0,56	-	-
78-00612	30	7,5	3 a	F	13	0,58	-	-
78-00885	100-150	25-37,5	7 a	M	21	1,2-1,8	-	-
78-00958	100	25	26 m	F	12	2,1	-	-
78-02036	30	7,5	4 a	F	15	0,5	Douleur abdomin. oligurie /48 h	guérison
78-02829	40	10	?	?	?	-	-	?
78-02882	70	17,5	3 a	M	14	1,25	Diarrhée	guérison
78-02933	75	18,75	3 a	F	13,5	1,4	-	-
78-03238	30	7,5	3 a	M	15	0,5	-	-
78-03455	10	2,5	24 m	F	11,5	0,22	-	-
78-03828	100	25	4 a	F	16	1,6	-	-
78-03894	10	2,5	34 m	M	15	0,17	-	-
78-04385	25	6,25	4 a	F	16	0,39	-	-
78-07010	15	3,75	3 a	F	13,5	0,28	-	-
78-08191	50	12,5	3 a	F	13,5	0,93	-	-
78-08726	8-10	2-2,5	2 a	?	15	0,13-0,16	-	?
78-08862	25	6,25	6 a	M	20	0,31	-	-
78-08926	150	37,5	30 m	F	13	2,9	-	-
78-10673	50	12,5	2,5 a	M	14	0,89	Vomiss ^{ts}	guérison
78-10800	20-200	5-50	2,5 a	F	12,5	0,4-4,0	-	?

FLUORURE DE SODIUM (à 0,25 mg de F⁻/cp.)

DOSSIERS	Quantité en cp.	ingérée mg de F ⁻	Enfants			mg F ⁻ /Kg	Symptômes	Evolution
			Age	Sexe	Poids		Initiaux	
73-28381	10	2,5	3 a	M	14	0,18	-	-
73-29897	?	?	20 m	M	11,5	?	-	?
75-04647	100	25	4 a	M	16	1,6	-	?
			8 a	M	25	1,0	-	?
76-00306	150	37,5	30 m	M	14	2,7	-	-
76-02380	100	25	-	?	?	?	?	?
76-04492	50 → 100	12,5-25	30 m	M	13	0,96-1,9	-	-
76-07123	70	17,5	2 a	F	12	1,5	-	?
76-07791	120	30	3 a	M	14	2,1	-	-
76-08688	2	0,5	24 m	M	12	0,04	-	-
77-01870	10	2,5	24 m	F	11,5	0,22	-	-
77-02184	80	20	26 m	F	14	1,4	-	?
77-02666	10	2,5	22 m	F	11,5	0,22	-	-
77-02947	50	12,5	5 a	M	18	0,69	Douleurs abdomin.	guérison
77-06992	50	12,5	4 a	?	13	0,96	-	-
77-08204	150	37,5	3 a	F	13,5	2,8	-	-
78-01156	30 - 40	7,5-10	30 m	F	11	0,68-0,91	-	-
	5 - 30	1,25-7,5	5 a	F	17	0,07-0,44	-	-
78-01432	30 - 80	7,5-20	4 a	F	15	0,5-1,3	-	-
	20	5	4 a	M	16	0,31	-	-
78-01467	3 X 40 → 100	10 → 25	3,5 a	M	15	0,67-1,67	-	?
			4 a	F	15	0,67-1,67	-	?
			6 a	F	19	0,53-1,32	-	?

F L U O R U R E D E S O D I U M (suite)

78-02185	100-120	25-30	3 a	F	16	1,6-2,0	-	-
78-02706	130-150	32,5-37,5	30 m	?	15	2,2-2,5	Nausées	guérison
78-03022	20	5	2 a	M	12	0,42	-	?
78-03523	30	7,5	3 a	F	15	0,5	-	-
78-04227	5	1,25	6 a	F	19	0,07	-	-
78-05623	25	6,25	24 m	F	12	0,52	-	?
78-05682	30	7,5	3 a	M	14	0,54	-	-
78-05720	100-180	25-45	24 m	F	14	1,8-3,2	Vomissements et hypoCa. = 65 mg/l	guérison
78-06763	50-60	12,5-15	3 a	F	13,5	0,93-1,11	Vomiss ^{ts}	guérison
78-07949	150	37,5	4 a	F	19	2,0	"	?
78-07972	?	?	4 a	M	16	?	?	?
78-08054	13	3,25	2 a	F	15	0,22	-	-
78-09787	100	25	?	?	?		-	?
78-10208	5-6	1,25-1,5	2 a	F	12	0,1-0,125	Diarrhée modérée	guérison

N.B : Abréviations utilisées :

a : an

cp : comprimé

m : mois

F : Féminin

- : absence de symptôme

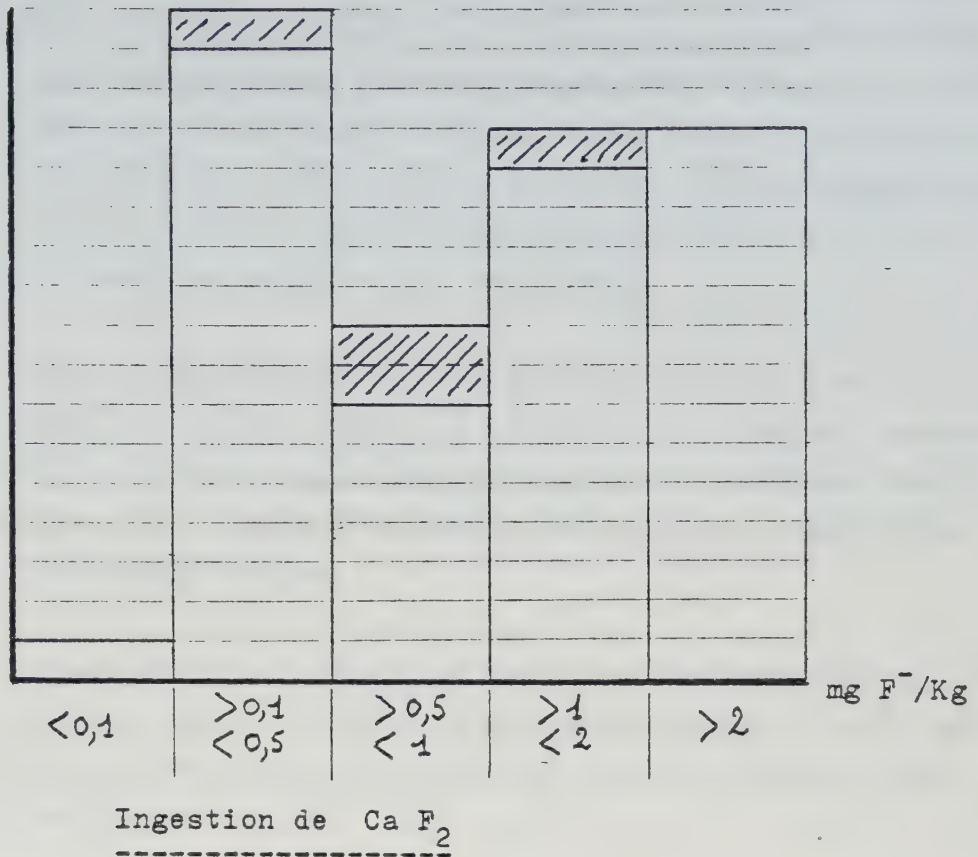
M : Masculin

? : symptomatologie ou évolution
inconnue.

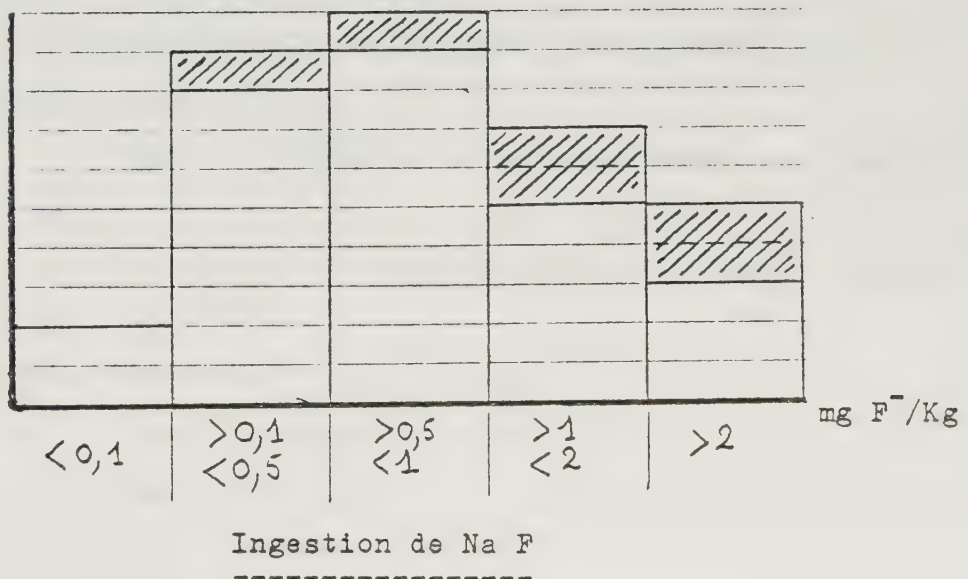
Le Poids est exprimé en Kg.

Figure 5

Troubles
digestifs
en //// par
rapport au
nombre de cas

Figure 5 bis

Troubles
digestifs
en //// par
rapport au
nombre de cas



Par ailleurs, il est assez surprenant de noter une hypocalcémie, certes modérée (65 mg/l) chez un enfant de deux ans qui avait ingéré entre 1,8 et 3,2 mg/Kg de F^- (dossier n° 78-05720) ; cet enfant avait vomi une demie heure et une heure après ingestion ; quatre heures après, en service hospitalier, un lavage gastrique avait été pratiqué et on lui avait fait boire 4 ampoules de gluconate de calcium.

Comme le mentionnait déjà P. WINKLER (83), il semble bien que chez ces enfants ayant une imprégnation fluorée importante du fait de l'apport quotidien de comprimés contenant des fluorures, des signes d'intoxication puissent se manifester pour des doses faibles.

On peut d'ailleurs supposer que chez d'autres enfants, si la calcémie avait été vérifiée systématiquement - ce qui était en fait peu fréquent - on aurait pu observer d'autres cas d'hypocalcémie.

6.1.1.2 Les autres appels reçus au C.A.P concernant les produits médicamenteux sont anecdotiques :

- 75-05589 FLUOCARIL BI FLUORE* :
pâte dentifrice contenant 100 mg de F^- par 100 g,
- 73-32311 FLUOR OLIGOSOL* :
ampoule injectable de 2 ml contenant 0,442 mg de NaF,
- 75-07004 UVACALCINE* :
médicament vétérinaire contenant 5 mg de CaF_2 par comprimé.
- 75-06726 TONITRINE* :
élixir contenant 6 mg de NaF pour 100 g.

Aucun symptôme n'est apparu en ce qui concerne les cas mentionnés ci-dessus, même s'agissant d'enfants.

SANOFORMINE* :
cet antiseptique cutanéomuqueux se présente sous forme de comprimés dosés à 40 mg de NaF et 40 mg de

CuSO_4 , à dissoudre dans de l'eau (à concentrations variables suivant les indications).

Ce produit à usage externe a fait l'objet de plusieurs appels pour ingestions accidentelles ou volontaires :

- 76-06726 Tentative de suicide (dose inconnue) chez une femme de 20 ans, sans manifestation clinique,
- 75-01131 Suspicion d'ingestion de 3 comprimés chez une fillette de 2 ans, 15 Kg : pas de symptôme immédiat, évolution inconnue.
- 76-03849 Fillette de 16 mois ayant bu une gorgée de solution à 2 comprimés par litre d'eau. Pas de perturbation notable.
- 77-04196 Fillette de 6 mois, 6 Kg, à qui l'on a fait prendre par méprise 200 ml d'un biberon préparé avec une solution à 2 comprimés par demi-litre d'eau, soit 32 mg de NaF, c'est à dire 5 mg de NaF /Kg ou 2,3 mg de F^- /Kg. Un lavage gastrique a été effectué 2 heures après. Aucun symptôme n'est apparu.

6.1.2 Les intoxications par inhalation de fluorures.

Bien qu'en dehors du cadre strict de notre étude, nous rapportons brièvement les cas répertoriés au C.A.P de Lyon depuis une dizaine d'années.

De fréquence assez faible, il s'agit essentiellement d'accidents du travail, en particulier par inhalation d'acide fluorhydrique, parfois lors d'incident de manipulation de gaz fluorhydrique, mais plus souvent lors de dégagement de vapeurs à partir de solutions plus ou moins concentrées d'acide fluorhydrique.

70-11205 - 11/02/70 - 13h - Mr. B... - 47 ans.

Accident du travail 4 heures auparavant : inhalation de vapeurs d'acide fluorhydrique avec dyspnée et aussi projection sur le cuir chevelu avec brûlure ; évolution inconnue.

72-20966 - 09/02/72 - 16h 30 - Mr. B... - 35 ans.

Accident du travail 1 heure auparavant ; inhalation de vapeurs d'acide fluorhydrique et contact cutané au niveau des doigts ; hospitalisation ; symptômes observés : gêne respiratoire avec râles bronchiques, encombrement bronchique confirmé par radiographie ; brûlure d'un index ; traitement : oxygénothérapie, calcium intra-veineux ; guérison.

73-28129 - 28/03/73 - 10h - Mr. L... Alain.

Accident du travail 1 heure auparavant : inhalation d'acide fluorhydrique et projection cutanée au niveau du visage, du cou, des bras ; hospitalisation ; évolution inconnue.

73-28688 - 27/04/73 - 10h - Mr. T... - 28 ans.

Accident du travail 7 heures auparavant : inhalation d'acide fluorhydrique et d'acide nitrique ; hospitalisation : O.A.P, traitement : oxygénation avec un aérosol au gluconate de calcium, gluconate de calcium intra-veineux, corticoïdes ; guérison en 15 jours.

74-36389 - 14/06/74 - 10h -

Accident du travail 12 heures auparavant : inhalation de poudre de bifluorure de potassium, voire de gaz fluorhydrique ; symptômes présentés : malaise avec striction thoracique, dyspnée, nausées, vomissements ; hospitalisation, évolution inconnue.

78-01551 - 17/10/78 - 20h 30 - Mr. G... Roger - 40 ans, et
Mr. G... Jacques - 32 ans.

Accident du travail environ 10 heures auparavant ; pendant 2 à 3 heures, inhalation en faible concentration de vapeurs d'acides fluorhydrique et chlorydrique ; symptômes présentés : oppression thoracique et sensation de "manque d'air" sans dyspnée, irritation conjonctivale ; consultations médicales à 21h 30 et le lendemain matin dans un service hospitalier avec radiographie pulmonaire et examens biologiques : pas de perturbation ; guérison.

78-02742 - 16/03/78 - 10h 30 - Mr. H... -

Accident du travail : inhalation pendant environ 20 secondes de tétrafluorure de soufre ; symptomatologie et évolution inconnue.

78-03688 - 22/04/78 - 10h 30 - Mr. G... - 48 ans.

Accident du travail 2 semaines auparavant : inhalation brève de vapeurs d'acide fluorhydrique (au-dessus d'une cuve) ; symptômes immédiats : oppression thoracique, irritation conjonctivale ; puis après plusieurs heures : vision trouble, diplopie, vertiges ; évolution inconnue.

78-07388 - 09/09/78 - 17h 30 - Mr. T... - 35 ans.

Suspicion d'inhalation de vapeurs d'acide fluorhydrique à 40 % manipulé sous hotte dans un laboratoire 24 heures auparavant ; aucun symptôme immédiat en particulier respiratoire ; le lendemain : douleurs abdominales, diarrhée ; guérison sans traitement en 3 jours.

78-09366 - 14/11/78 - 11h - Mme T... 33 ans.

Accident du travail 10 minutes auparavant : explosion d'une bouteille contenant de l'acide fluoro-sulfamique ; symptômes immédiats : brûlures superficielles du visage d'étendue limitée ; évolution inconnue.

6.1.3 Les intoxications par contact cutané-muqueux de fluorures.

Les appels reçus au C.A.P pour des intoxications par cette voie, concernant des fluorures d'usage industriel ou ménager, sont plus nombreux que ceux reçus pour intoxication par ingestion ; c'est pourquoi nous rapportons rapidement ces cas bien qu'en dehors du cadre strict de notre étude.

Il s'agit d'une part d'accidents du travail par contact avec des solutions d'acide fluorhydrique essentiellement, et d'autre part d'incidents ménagers, le plus souvent par contact cutané d'un vêtement mal rincé, traité auparavant avec un antirouille pour tissus (cf. chapitre 5).

69-08873 - 21/05/69 - Mr. C... Bernard - 30 ans.

Accident du travail : projection d'acide fluorhydrique à 10 % sur un bras ; traitement à l'hôpital : gluconate de calcium en intraveineux et au niveau des brûlures en sous cutané ; guérison.

69-11205 - 11/02/70 - 13h - Mr. B... - 47 ans.

Accident du travail 4 heures auparavant : inhalation de vapeurs d'acide fluorhydrique avec dyspnée et projection sur le cuir chevelu avec brûlure ; évolution inconnue.

72-20966 - 09/02/72 - 16h 30 - Mr. B... - 35 ans.

Accident du travail 1 heure auparavant : inhalation de vapeurs d'acide fluorhydrique et contact cutané au niveau des doigts ; hospitalisation ; symptômes observés : gêne respiratoire avec râles bronchiques, encombrement bronchique confirmé par radiographie ; brûlure d'un index ; traitement : oxygénothérapie, calcium en intra-veineux ; guérison.

72-21056 - 16/02/72 - 19h 30 - enfant P... - 7 ans (F).

Projection oculaire d'antirouille FLOSS* 10 minutes auparavant ; réaction inflammatoire avec douleur ; évolution inconnue.

72-21884 - 04/04/72 - 22 h - Mme S... - 23 ans.

A porté pendant environ 10 heures un tricot traité avec un antirouille pour tissus, mal rincé ; apparition d'érythème sur le thorax et l'abdomen ; traitement à l'hôpital : lavage ; gluconate de calcium en sous-cutané et en intra-veineux (10 ml à 10 %) ; amélioration en 24 heures.

72-23084 - 15/06/72 - 15h 45 - Mme B... -

Projection oculaire d'un antirouille pour tissus 1 heure auparavant ; lavage à l'eau ; réaction inflammatoire, douloureuse ; évolution inconnue.

72-23515 - 10/07/72 - 8h 45 - Mme H... - 36 ans.

Projection oculaire d'un antirouille pour tissus 45 minutes avant ; douleur intense ; lavage à l'eau ; évolution inconnue.

72-23783 - 27/07/72 - 18h 30 - Mme A... - 50 ans.

15 minutes auparavant, un flacon d'antirouille pour tissus s'étant ouvert dans la poche de son pantalon, cette patiente a reçu du produit sur la région pelvienne et la cuisse ; symptômes observés : plaques érythémateuses ; traitement à l'hôpital : infiltration sous-cutanée de gluconate de calcium, et pommade au magnésium.

72-24312 - 06/09/72 - 20h 15 - Melle A... Catherine - 23 ans.

10 heures auparavant, cette patiente a porté un pantalon traité avec de la RUBIGINE* ; apparition d'érythème au niveau de l'abdomen ; traitement à l'hôpital : gluconate de calcium en intra-veineux et en sous-cutané, pommade ; amélioration en 24 heures.

72-26316 - 22/12/72 - 17 h - Mme G... Renée.

Accident du travail 8 heures auparavant : contact manuel avec une solution d'acide fluorhydrique ; lavage immédiat à l'eau ; au niveau de la main, érythème et douleur irradiant jusque dans l'épaule ; traitement (avec le concours d'un médecin) et évolution inconnus.

73-28129 - 28/03/73 - 10 h - Mr. L... Alain.

Accident du travail 1 heure auparavant : inhalation d'acide fluorhydrique et projection cutanée au niveau du visage, du cou, des bras ; hospitalisation ; évolution inconnue.

73-31675 - 15/11/73 - 19 h - Mr. X - 32 ans.

Accident du travail 5 heures auparavant : manipulation d'une solution d'acide fluorhydrique avec des gants de protection défectueux ; brûlure de l'index droit avec douleur croissante ; intervention d'un médecin qui observe une réaction inflammatoire importante et fait pratiquer un trempage du doigt dans du gluconate de calcium ; hospitalisation ensuite ; évolution inconnue.

74-35129 - 28/03/74 - 6 h - Mr. D... Jean Pierre - 29 ans.

Accident du travail 16 heures auparavant : a reçu un peu d'acide fluorhydrique sur l'index droit ; douleur croissante, responsable d'insomnie ; hospitalisation : brûlure de la phalange distale particulièrement de la zone péri-unguéale.

74-35823 - 03/05/74 - 17 h - Mr. J...

Accident du travail 1 heure et demie auparavant : a trempé la main dans une solution d'acide fluorhydrique ; lavage à l'eau bicarbonatée : brûlure avec douleur de plus en plus intense ; évolution inconnue.

75-00673 - 07/02/75 - 20 h

75-00778 - 12/02/75 - 11 h - Mr. D... - 31 ans.

Accident du travail 5 heures auparavant : contact au niveau distal des doigts avec une solution d'acide fluorhydrique ; lavage à l'eau ; hospitalisation : symptômes observés : érythème, oedème ; traitement inconnu.

Cinq jours après, persistance de brûlures du pouce gauche et de l'index droit avec douleur de plus en plus intense ; évolution inconnue.

75-02969 - 26/05/75 - 8 h - Mr. G... - 49 ans.

La veille, manipulation à mains nues d'antirouille FLOSS* pendant plus d'une heure ; douleurs nocturnes ; à l'examen : réaction inflammatoire de quatre doigts de la main gauche et de deux doigts de la main droite, avec des zones noirâtres sous-unguéale d'aspect nécrotique ; traitement à l'hôpital : bains de gluconate de calcium ; guérison en 2 jours.

75-04051 - 11/07/75 - 14h 15 - Mme M...

Accident du travail 30 minutes auparavant : projection cutanée d'une solution d'acide fluorhydrique avec brûlure localisée semble t'il ; traitement à l'hôpital ; évolution inconnue.

75-06402 - 05/11/75 - 19 h - enfant A... Lethana - 6 ans - 20 Kg (F)

Projection oculaire et cutanée au niveau des lèvres, du thorax, des cuisses et suspicion d'instillation nasale et

d'ingestion d'antirouille PANAMAX* ; hospitalisation ;
 symptômes observés : inflammation de l'oeil droit avec
 larmoiement, lésion ulcéreuse de la conjonctive palpébrale ;
 brûlures cutanées du 1er degré ; traitement effectué :
 lavage oculaire prolongé, infiltration intradermique de
 gluconate de calcium ; calcémie lors de l'admission :
 112 mg/l ; guérison.

75-06613 - 15/11/75 - 6 h - Mr B... - 30 ans.

Accident du travail 30 minutes auparavant : projection sur un
 bras d'un peu de solution d'acide fluorhydrique ; brûlure
 limitée avec apparition d'un phlyctène punctiforme au centre
 d'une zone érythémateuse prurigineuse ; traitement à l'hôpital :
 lavage à l'eau, pansement à la triéthanolamine à 5 % ;
 cicatrisation lente.

75-07597 - 24/12/75 - 9h 30 - Mme B...

Accident du travail 30 minutes auparavant : a trempé la main
 dans une solution d'acide fluorhydrique ; lavage à l'eau
 et trempage dans une solution de gluconate de calcium ;
 hospitalisation ; évolution inconnue.

75-02576 - 16/04/75 - 20 h - Mr. E... - 45 ans.

Accident du travail 15 minutes auparavant : projection sur
 le visage précisément sur le pourtour d'un masque protecteur,
 d'acide fluorhydrique en solution à 70 % ; lavage à l'eau
 bicarbonatée pendant 10 minutes ; symptômes observés :
 érythème du front, des oreilles, du cou, de la nuque ;
 évolution inconnue.

76-03604 - 20/05/76 - 10h 30 - Mr. D... - 22 ans et Mr. L...
 42 ans.

Accident du travail 3 jours auparavant : contact manuel
 avec une solution d'acide fluorhydrique ; apparition de
 zones d'aspect nécrotique, distales, en particulier sous-
 unguéale (des 3 premiers doigts de la main gauche pour
 Mr. D... et des 2 index pour Mr. L...) ; intervention d'un
 médecin qui prescrit un traitement symptomatique (anti-
 septique, antiinflammatoire) ; évolution inconnue.

76-05944 - 23/08/76 - 10 h - enfant C... - 3 ans (F).

Au cours de l'après midi, la veille, projection sur une jambe d'antirouille FLOSS* ; apparition d'un érythème puis de phlyctènes ; intervention d'un médecin qui prescrit : BOROSTYROL* ; guérison en 48 heures.

76-07736 - 01/11/76 - 11h 30 - Mr. M....

Accident du travail la veille : s'est renversé sur les mains une solution d'acide fluorhydrique ; lavage à l'eau pendant 15 minutes ; apparition de petits phlyctènes purulents au niveau des doigts ; évolution inconnue.

77-00664 - 01/02/77 - 13h 30 - Mme P... - 45 ans.

A porté pendant 6 heures un chandail traité avec un anti-rouille pour tissus et mal rincé ; apparition de plaques érythémateuses ; traitement à domicile : lavage à l'eau, pommade antiphlogistique ; guérison en 24 heures.

77-01678 - 16/03/77 - 13h 30 - Mr. T... - 22 ans.

Accident du travail 1 heure auparavant : contact manuel avec une solution d'acide fluorhydrique ; brûlure de 2 doigts ; il a été pratiqué une "neutralisation" avec de la soude !... ensuite intervention d'un médecin ; évolution inconnue.

77-01995 - 31/03/77 - 0h 30 - Mr. C... André - 30 ans.

Accident du travail 8 heures auparavant : contact manuel avec de l'acide fluorhydrique en solution à 40 % ; brûlure au niveau des doigts, et douleurs apparues 30 minutes après contact, s'intensifiant de plus en plus ; traitement à l'hôpital ; évolution inconnue.

77-02430 - 14/08/77 - 11h 30 - Mr.D...

Accident du travail 10 minutes auparavant : immersion d'une main dans une solution d'acide fluorhydrique à 1 % pendant 5 minutes ; irritation cutanée du dos de la main et du pourtour unguéal ; traitement à l'hôpital : calcium en sous-cutané ; guérison en 4 jours.

77-03570 - 01/06/77 - 23 h - Mme D...

Après avoir traité la fermeture de son pantalon avec de la RUBIGINE* et l'avoir rincée, elle a porté ce pantalon pendant 9 heures ; apparition de brûlure douloureuse avec phlyctènes purulents s'étendant de l'ombilic au pubis ; hospitalisation ; application locale de pansements humides au gluconate de calcium pendant toute la nuit ; amélioration rapide et sortie le lendemain.

77-06830 - 21/10/77 - 10 h - Mr. P... Marc - 24 ans.

A l'occasion d'une hospitalisation pour bilan de céphalées, il est noté une mauvaise cicatrisation après un accident de travail 6 mois auparavant : projection d'acide nitro-fluorhydrique ; brûlure ayant évolué avec suppuration prolongée.

78-04374 - 18/05/78 - 13h 30 - Mr D... - 35 ans.

Accident du travail 10 minutes auparavant : projection de 1 ml de solution d'acide fluorhydrique ayant entraîné une brûlure cutanée ; traitement à l'hôpital ; évolution inconnue.

78-04380 - 18/05/78 - 17 h - Mr. J... - 41 ans.

Accident du travail 30 minutes auparavant : projection d'acide fluorhydrique en solution à 70 % sur trois doigts de la main droite ; lavage à l'eau immédiat ; douleur apparue 30 à 60 minutes après. Lors de l'hospitalisation on observe : réaction inflammatoire et phlyctènes ; traitement effectué : infiltration sous-cutanée de gluconate de calcium puis trempage prolongé dans une solution de chlorure de calcium à 5 %, et les jours suivants pommade glycérinée contenant du sulfate de magnésium ; six jours après, cicatrisation défectueuse : peau cartonnée gênant et limitant la mobilisation des doigts, zones nécrotiques sous dermiques et sous-inguéales.

78-05348 - 21/05/78 - 14h 30 - Mlle C... Véronique - 19 ans.

A porté pendant 4 heures un pantalon traité avec de la RUBIGINE*, non rincé ensuite ; apparition au niveau de la taille de plaques érythémateuses et de quelques éléments

phlycténulaires d'aspect purulent et de petite taille (tête d'épingle), particulièrement vers les crêtes iliaques ; traitement à l'hôpital : gluconate de calcium en application cutanée, et en infiltration sous-cutanée au niveau des phlyctènes ; guérison rapide.

78-06609 - 08/08/78 - 11h 30 - enfant G... Béatrice - 24 mois.

Sur une jambe projection de RUBIGINE* 45 minutes auparavant ; pas de symptôme apparent ; à domicile décontamination à l'eau ; à l'hôpital, examen clinique et calcémie normaux.

78-07158 - 31/08/78 - 20h 30 - Melle B... Sylvie - 16 ans.

A porté un pantalon encore humide traité avec de la RUBIGINE* et rincé très légèrement ; apparition de brûlure au niveau de la taille, douloureuse ; traitement à domicile : lavage à l'eau puis application de pommade à base d'eau de chaux (pommade OLICAL*), qui a fait céder la douleur.

78-07478 - 13/09/78 - 10 h - Mr L...

Accident du travail la veille : projection d'une goutte de solution d'acide fluorhydrique sur un doigt, ayant entraîné une brûlure ; traitement à l'hôpital ; évolution inconnue.

78-09366 - 14/11/78 - 11 h - Mme T... - 33 ans.

Accident du travail 10 minutes auparavant : explosion d'une bouteille contenant de l'acide fluoro-sulfamique ; symptômes immédiats : brûlure du visage, superficielle, très localisée ; évolution inconnue.

78-10093 - 08/12/78 - 14 h - Mr. D... Philippe - 36 ans.

Accident du travail 1 heure auparavant : projection sur un doigt d'une solution d'acide fluorhydrique ; sur place "neutralisation" avec de la soude ! brûlure de surface limitée ; traitement à l'hôpital : lavage à l'eau courante, gluconate de calcium en application locale puis en infiltration sous-cutanée suite à l'apparition de douleur croissante au cours de la nuit suivante, et ensuite pommade au magnésium ; évolution inconnue.

78-10692 - 25/12/78 - 14h 30 - enfant F... Jérôme, 17 mois.

Projection cutané-conjonctivale d'antirouille pour tissus 10 minutes auparavant ; réaction inflammatoire avec oedème palpébral ; traitement à l'hôpital : lavage à l'eau et au gluconate de calcium ; examen ophtalmologique négatif ; évolution inconnue.

Ces observations appellent quelques commentaires :

- Le caractère "masqué" des brûlures par fluorure est à relever : initialement elles peuvent passer inaperçues et ne se manifester que 30 à 60 minutes plus tard avec l'apparition de douleurs qui vont ensuite s'intensifier ; la mise en oeuvre thérapeutique est de ce fait souvent retardée.
- Le caractère prolongé, évolutif des lésions est également caractéristique : une brûlure initialement simplement érythémateuse peut évoluer vers des lésions phyténulaires au bout de quelques heures, et même s'étendre dans les plans sous-cutanés avec apparition de zones de nécrose ; ce phénomène est particulièrement remarquable au niveau de la région péri-unguéale, le sillon unguéal paraissant faciliter la pénétration du produit.
- Quant aux thérapeutiques mises en oeuvre, on relève parfois quelques erreurs grossières : "neutralisation" par une base forte, qui ne fait que surajouter une autre brûlure par un caustique alcalin.

Le traitement primordial est en fait le lavage prolongé (15 à 20 minutes minimum) à l'eau courante, dont l'efficacité est d'autant meilleure qu'il est réalisé précocément.

Les sels de calcium sont ensuite le traitement spécifique (chlorure ou gluconate de préférence, du fait de son pouvoir tampon),

- . en application locale (bains de doigts....) s'il s'agit de lésion superficielle (érythème),
- . en infiltration sous-cutanée (ces infiltrations se font bien sur en association avec un anesthésique local) si

la douleur est intense ou si des phlyctènes apparaissent ou encore du fait de la localisation péjorative (région péri-unguéale en particulier).

Ensuite des pommades à base de calcium plus encore qu'à base de magnésium, pourront s'avérer utiles, surtout sur les lésions superficielles ; elles semblent d'une efficacité remarquable contre la douleur.

6.1.4 Intoxications par ingestion de fluorures industriels ou ménagers.

Les appels reçus au C.A.P répertorient ces cas au cours des dix dernières années, concernant soit des suspicions d'ingestion chez des enfants, soit des tentatives de suicide chez des adultes, les produits en cause étant le plus souvent des anti-rouilles ménagers pour tissu.

68-06470 - 13/07/68 - 18h 15 - enfant A... - 4 ans (F).

Suspicion d'ingestion d'antirouille PANAMAX* 2 heures auparavant ; aucun trouble ; hospitalisation ; aucune manifestation par la suite.

68-07224 - 11/10/68 - 8h 30 - enfant G... Bernard - 20 mois.

Suspicion d'ingestion de RUBIGINE* 30 minutes auparavant ; pas de symptôme : intervention d'un médecin à domicile ; aucun trouble par la suite.

69-10530 - 26/11/69 - 14 h - enfant W... Guy - 30 mois - 13 Kg.

Suspicion d'ingestion de RUBIGINE* 2 heures auparavant ; aucun symptôme ; évolution inconnue.

70-11344 - 25/02/70 - 16 h - enfant M... Céline - 3 ans.

Suspicion d'ingestion de RUBIGINE* et d'huile pour machine à coudre 4 heures auparavant ; hospitalisation ; symptômes présentés : vomissements, diarrhée, hyperthermie à 40° C et 10 heures après : glycosurie : +++ ; guérison.

70-12133 - 21/05/70 - 9 h - enfant O... Jean Philippe - 30 mois.
1 heure auparavant a porté de la RUBIGINE* à ses lèvres et
en aurait peut être ingéré ; administration de lait ; aucun
symptôme ; lavage buccal ; aucun trouble par la suite.

70-12795 - 04/08/70 - 17h 45 - enfant - 18 mois (F).
Suspicion d'ingestion de RUBIGINE* 1 heure auparavant ;
aucun trouble ; hospitalisation ; évolution inconnue.

70-13278 - 22/09/70 - 17 h - enfant S... Thibaud - 2 ans.
Suspicion d'ingestion d'antirouille PANAMYR* 1 heure au-
paravant ; aucun symptôme ; hospitalisation ; administration
de gluconate de calcium per os ; au cours de l'évolution
une démarche pseudo-ébrieuse a été observée ; guérison.

71-15429 - 01/03/71 - 17h 15 - enfant S... 3 ans 16 kg (M).
Suspicion d'ingestion d'antirouille PANAMAX* 30 minutes
auparavant ; administration de lait ; aucun symptôme ; main-
tenu à domicile ; aucun trouble par la suite.

72-21863 - 03/04/72 - 21 h - Mme J...L... Marie Louise - 20 ans
Tentative de suicide 2 heures auparavant par ingestion de
RUBIGINE* en quantité indéterminée ; symptômes initiaux :
nausées, vomissements, douleurs épigastriques, tremblements,
hypotonie ; hospitalisation à 20h 30 (cf. § 6.2 dossier n°
72-18450) ; symptômes observés : hypersalivation avec rejet
de salive brune, gluante, striée de sang ; soif, respiration
rapide, superficielle ; tension artérielle : 10,5 , rythme
cardiaque : 90 régulier ; traitement effectué : aspiration
gastrique, administration de une ampoule de gluconate de
calcium dans une perfusion de glucose à 10 % ; calcémie
initiale : 73 mg/l d'où injection d'une seconde ampoule
de gluconate de calcium en intra-veineuse directe ; évolution
sans complication ensuite jusqu'à la sortie de l'hôpital le
06/04/70.

73-29119 - 23/05/73 - 18h 30 - enfant V... Sylvie - 2 ans.
Suspicion d'ingestion en faible quantité d'antirouille

MALPAS* ; aucun trouble ; traitement à domicile : PHOS-PHALUGEL* et calcium en comprimés per os ; aucune manifestation par la suite.

73-29890 - 11/07/73 - 16h 30 - enfant J... Laetitia - 2 ans.
Suspicion d'ingestion de 5 ml environ d'antirouille PANAMYR* ; vomissements provoqués ; hospitalisation 2 heures après : aucun symptôme ; administration de calcium intra-veineux ; aucun trouble au cours des 48 heures d'hospitalisation.

74-34845 - 13/03/74 - 21 h - enfant 2 ans - 13 kg (M).
Suspicion d'ingestion d'un peu de RUBIGINE* 5 minutes auparavant ; aucun symptôme immédiat ; surveillance à domicile ; plus de 48 heures après apparition de douleurs abdominales ; évolution inconnue ensuite.

74-35690 - 27/04/74 - 9h 30 - enfant M... Frédéric - 4 ans - 18 kg
Suspicion d'ingestion en quantité inconnue d'antirouille PANAMYR* 45 minutes auparavant ; vomissements provoqués précocément ; apparition de douleurs abdominales ; administration de lait ; hospitalisation ; symptômes observés : petite brûlure de la lèvre inférieure, sans lésion buccale ; administration de calcium en perfusion ; calcémie normale ; pas de complication au cours des 3 jours d'hospitalisation.

74-36373 - 13/06/74 - 11h 30 - enfant R... Lionel - 3 à 5 ans.
Suspicion d'ingestion de RUBIGINE*, peut être 3 à 5 ml, 45 minutes auparavant ; aucun trouble ; hospitalisation ; évolution inconnue.

74-39422 - 20/12/74 - 6h 30 - Mme M... Henriette - 45 ans.
Tentative de suicide 30 minutes auparavant par ingestion de 30 ml de RUBIGINE*, soit 3,72 g de F⁻ ; intervention d'un médecin qui observe : nausées, tension artérielle : 7 ; tentative de vomissements provoqués (2 ampoules d'apomorphine) ; hospitalisation à 8 h (cf. § 6.2 dossier 74-68175) ; la malade était alors consciente mais ensuite devenait cyanique, avec

une vaso-constriction des extrémités ; tension artérielle imprenable ; elle était alors intubée mais décédait 10 minutes après, par arrêt cardiaque malgré l'injection de calcium intra-veineux (3 g de gluconate + 1 g de chlorure) ; la calcémie était à 50 mg/l et la glycémie à 3,69 g/l.

75-03429 - 13/06/75 - 20 h - Mme C... - 25 ans.

Tentative de suicide 20 minutes auparavant par ingestion de RUBIGINE* en quantité indéterminée ; apparition précoce de vomissements et douleurs abdominales ; la malade est aussitôt admise à l'hôpital où l'on pratique une aspiration gastrique qui ramène du sang ; ensuite perte de connaissance avec mydriase puis dans l'heure qui suit, apparition de trois épisodes de tachycardie ventriculaires récupérés par choc électrique ; en outre administration intra-veineuse de sang, T.H.A.M*, calcium ; reprise de conscience 1 heure et demie après ingestion, mais décès 1 heure plus tard ; calcémie initiale : 40 mg/l.

75-06402 - 05/11/75 - 19 h - enfant A... Léthana - 6 ans - 19,5 kg

Projection oculaire et cutanée au niveau des lèvres, du thorax des cuisses, et suspicion d'instillation nasale et d'ingestion d'antirouille PANAMAX* ; hospitalisation ; symptômes observés : inflammation de l'œil droit avec larmoiement, lésion ulcéreuse de la conjonctive palpébrale ; brûlures cutanées du 1er degré ; traitement effectué : lavage oculaire prolongé, infiltrations intradermiques de gluconate de calcium ; calcémie lors de l'admission : 112 mg/l ; guérison.

76-00010 - 01/01/76 - 23 h - enfant G... Sébastien - 25 mois.

Suspicion d'ingestion de RUBIGINE* 30 minutes auparavant ; a recraché ou peut être même vomi modérément ; hospitalisation ; aucun symptôme, en particulier pas de lésion buccale ; calcémie : 102 mg/l ; retour au domicile le lendemain.

76-08011 - 12/11/76 - 1h 30 - Mr. P... Olivier - 30 ans.

Tentative de suicide 30 minutes auparavant par ingestion de 4 flacons de RUBIGINE* (soit 15 g de F- au minimum) ; hypersudation, vomissements noirâtres ; 1 heure après ingestion

intervention du SAMU sur place : malade inconscient, pupilles normales ; pouls et tension artérielle imprénables ; encombrement et troubles respiratoires nécessitant une intubation ; administration per os de 7 ampoules de gluconate de calcium ; le rythme cardiaque d'abord sinusal devient ensuite anarchique.

Hospitalisation à 2h 50 (cf. § 6.2 dossier 76-62749) ; lors de l'admission : malade prostré ; respiration spontannée, rapide ; pouls et tension artérielle imprénables ; reflux de liquide sanglant par la sonde gastrique ; rythme cardiaque idio-ventriculaire ; mise en place d'une ventilation artificielle ; puis arrêt cardiaque ; massage cardiaque externe pendant 20 minutes, mais malgré la perfusion de T.H.A.M.* de gluconate de calcium (6 ampoules) et d'ISUPEL*, le décès est effectif à 3h 15 ; la calcémie initiale était de 32 mg/l et la glycémie à 3,85 g/l.

77-00193 - 08/01/77 - 20h 30 - enfant G... Pascal - 9 ans - 26 Kg.
Une heure auparavant, par méprise, l'enfant a ingéré une gorgée d'antirouille MALPAS* qu'il a plus ou moins recraché aussitôt, il se plaint de sensation de brûlure sans que l'on observe de lésion buccale ; il est admis à l'hôpital où on lui administre du gluconate de calcium per os et du chlorure de calcium en perfusion ; la calcémie fréquemment contrôlée restera normale (92,89,89 mg/l) ; aucun trouble ne s'est manifesté jusqu'au lendemain.

77-00916 - 12/02/77 - 14h 30 - enfant G... Frédéric - 5 ans.
30 minutes auparavant, l'enfant a sucé un flacon d'antirouille pour tissus sans manifestation immédiate ; un lavage buccal au gluconate de calcium est pratiqué à l'hôpital où il est admis et restera 24 heures sans trouble clinique.

77-03898 - 14/06/77 - 22 h - Mme D... Marguerite - 20 ans.
A 19h 30, tentative de suicide par ingestion de 25 à 30 ml d'antirouille FLOSS* soit 4 à 4,7 g de F⁻ ; vomissements précoces, abondants, douleurs abdominales, asthénie ; pouls

et tension artérielle imprenables.

.A 21h 45 hospitalisation (cf. § 6.2 dossier 77-34110) : conscience normale, vomissements, diarrhée, irritation de la langue ; tension artérielle : 10/6.

.A 23 h ondes T amples et pointues à l'E.C.G

calcémie : 71 mg/l

perfusion calcique (40 ml de CaCl_2 à 5 %)

.A 0h 30 baisse d'amplitude des ondes T.

calcémie 87 mg/l

.Le 15/06, l'E.C.G se normalise ainsi que la calcémie; la diurèse est abondante, favorisée par des perfusions abondantes ; les fluorures sont dosés dans le sang, avec un taux maximal de 2,2 g de F^- /l, et dans les urines avec un taux de 10,2 mg/l ; une endoscopie montre une oesophagite stade I et des lésions gastriques stade III (qui cicatriseront en 8 jours) ; par ailleurs la malade, enceinte de 5 mois présente alors des contractions utérines qui cèderont avec l'aide d'un myo-relaxant ; la grossesse se poursuivra ensuite normalement et la malade accouchera à terme d'un enfant normal.

77-06145 - 22/09/77 - 18 h - enfant M... Flora - 18 mois - 10 Kg
A porté à sa bouche un flacon d'antirouille pour tissus (à base de fluorure d'ammonium), sans manifestation immédiate; hospitalisation qui durera 3 jours au cours de laquelle on observe aucun symptôme clinique, la calcémie restant normale, une gastroscopie ne montrant pas de lésion.

77-06240 - 26/09/77 - 16h 30 - Mme G... Henriette - 25 ans.

.A 15 h tentative de suicide par ingestion de la moitié ou de la totalité d'un flacon de RUBIGINE* de 115 ml soit de 7 à 14 g de F^- .

.A 15h 30, lors de la prise en charge par le SAMU, on observe : conscience normale, vomissements hémorragiques ; tension artérielle : 10, rythme cardiaque : 90 ; après prise de sang (dont les résultats seront : calcémie : 90 mg/l et glycémie 1,25 g/l) 20 ml de chlorure de calcium à 5 % sont perfusés dans 500 ml de PLASMION* ; apparition d'épisodes

- de bradycardie - tachycardie peu avant l'hospitalisation.
- .A 17 h, après admission en service de réanimation (cf. § 6.2 dossier 77-52645) on observe : douleurs épigastriques violentes, brûlures oesophagiennes, hypersialorrhée et nausées intenses, vomissements ; pas de signe neurologique, conscience normale ; auscultation cardiaque normale ; tension artérielle : 10, rythme cardiaque : 110 ; les deux champs pulmonaires sont libres ; 100 ml de chlorure de calcium à 5 % sont administrés par une sonde gastrique puis aspirés, manoeuvre qui est répétée trois fois de suite ;
 - .A 17h 30, calcémie : 97 mg/l et glycémie : 1,40 g/l ; perfusion de 60 ml de chlorure de calcium à 5 % dans 250 ml de glucose isotomique ; après passage de 180 ml, apparition de fibrillation ventriculaire qui rétrocede par cardioversion oxygénation et perfusion de T.H.A.M* ; puis intubation et ventilation assistée.
 - .A 18h 30, calcémie 47 mg/l ; reprise d'une même perfusion calcique que précédemment.
 - .A 20 h, nouvelles fibrillations ventriculaires récidivantes malgré les cardioversions ; puis tracé plat ; et malgré une réanimation poursuivie pendant 45 minutes (massage cardiaque externe, perfusion de T.H.A.M* de chlorure de calcium ; injection d'adrénaline en intra-veineuse et en intra-cardiaque) la malade décède, alors que sa calcémie est remontée à 87 mg/l.

77-06500 - 07/10/77 - 13h 30 - enfant M... Philippe - 3 ans.
 Enfant qui a manipulé un flacon d'antirouille GLEIZAL*, en a renversé, en particulier sur les doigts et les lèvres et en aurait peut être ingéré ; administration de lait par la mère ; intervention du SAMU : perfusion intra-veineuse de 10 ml de gluconate de calcium à 10 % ; hospitalisation : pas de lésion cutanéomuqueuse, examen O.R.L négatif, E.C.G normal ; calcémie 103 mg/l ; retour au domicile le soir même.

77-07383 - 10/11/77 - 19 h - Mr. M... Simon - 23 ans.
 Vers 18 h tentative de suicide par ingestion de 50 ml d'éther, de collyre SOFRADEX* et de 15 à 22 ml d'antirouille

PANAMYR* soit 2,7 à 4 g de F^- ; vomissements précoces.

.A 19 h hospitalisation (cf dossier § 6.2)

comportement euphorique et opposant mais examen clinique normal ; tension artérielle : 12/7, rythme cardiaque : 80 ; vagues douleurs digestives à la palpation abdominale, douleurs spontanées ensuite au cours de la nuit.

Traitement effectué : administration de 200 ml de chlorure de calcium à 5 % par une sonde gastrique, puis aspiration, manoeuvre qui est répétée 3 fois de suite ; perfusion intraveineuse de 50 ml de chlorure de calcium à 5% dans 250 ml de glucosé à 5%, perfusion qui sera répétée 2 heures plus tard. Par la suite, il ne sera pas observée d'hypocalcémie mais au contraire une hypercalcémie jusqu'à plus de 150 mg/l ; les fluorures seront dosés dans les urines : 11 mg de F^- /l au cours des 12 premières heures et 8 mg de F^- /l au cours des douze heures suivantes.

Des contrôles électrocardiographiques fréquents ne décèlent pas de perturbation, l'espace QT se maintenant entre 0,28 et 0,30 centièmes de secondes.

L'évolution clinique est tout à fait satisfaisante si bien que le malade quitte l'hôpital le surlendemain après une endoscopie oesogastrique ne montrant pas de lésion caustique.

78-04416 - 19/05/78 - 20h 30 - Mme F... Nicole - 22 ans.

Tentative de suicide 1 heure auparavant par ingestion d'environ 1 litre de pastis, et peut être d'eau oxygénée et d'antirouille pour tissus ; hospitalisation : coma, tension artérielle : 9/6, haleine éthylique ; mise en place d'une sonde gastrique qui provoque des vomissements constitués de pastis, non sanglant ; E.C.G normal ; pas de complications 3 heures après ingestion ; évolution ultérieure inconnue.

78-05471 - 26/06/78 - 19h 30 - enfant P... Claire - 30 mois - 13 Kg.

Enfant qui aurait peut être ingéré une gorgée d'un verre d'eau au fond duquel il restait un peu d'antirouille FLOCS* pas de trouble immédiat ; intervention d'un médecin sur place : administration d'un sachet de PHOSPHALUGEL* ; évolution asymptomatique.

78-05750 - 06/07/78 - 14h 30 - Enfant S... Laure - 25 mois.

Suspicion d'ingestion d'antirouille FLOSS* ; hospitalisation : aucun symptôme, en particulier pas de lésion buccale ; E.C.G normal ; calcémie : 97 mg/l ; évolution asymptomatique et retour au domicile le lendemain.

78-08284 - 08/10/78 - 22h 30 - Enfant B... 2 ans (F).

30 minutes auparavant l'enfant manipulait un flacon fermé de RUBIGINE* mais dont le goulot et le bouchon était imprégné du produit ; s'est ainsi contaminé les doigts, s'est frotté les yeux ; il présente une irritation des joues et des douleurs buccales ; hospitalisation : examen clinique négatif en particulier au niveau de la cavité buccale ; évolution inconnue.

6.2 OBSERVATIONS DES SERVICES DE TOXICOLOGIE CLINIQUE ET DE REANIMATION DU PAVILLON N DE L'HOPITAL EDOUARD HERRIOT DE LYON.

Nous rapportons ici six cas dont trois mortels, le dernier cas provenant non pas du pavillon N mais du S.A.M.U de l'hôpital Bellevue à St Etienne (Dr. H. VIGNON).

6.2.1 Intoxications mortelles.

Dossier 74-68175 - Mme M... Henriette.

Patiente de 45 ans en traitement depuis 2 mois dans un établissement de Hauteville (avec comme thérapeutique quotidienne : SERESTA 50* : 1/2 cp X 3 ; COGITUM* : 1 ampoule X 3 ; TEMESTA 2,5* : 1/2 cp ; TERCIAN 100* : 1 cp ; SOMNICONES* : 1 suppositoire.)

Le 20 décembre 1974, vers 6 heures, cette malade, dans un but suicidaire, a ingéré environ 30 ml de RUBIGINE* soit 3,72 g de F-. Très rapidement son état devenait inquiétant puisque la tension artérielle chutait à 7 mm de Hg. Après qu'on lui ait administré

2 ampoules d'Apomorphine et 2 ampoules d'Heptaminol, la malade était transportée en ambulance à Lyon.

À 9h 30 la malade est hospitalisée en service de réanimation ; elle est consciente, cyanique ; on observe une vaso-constriction des extrémités et la tension artérielle est imprenable.

Aussitôt une intubation endotrachéale est effectuée. Mais quelques minutes plus tard survient un arrêt cardiaque ; il ne sera pas réversible malgré la pratique d'un massage cardiaque externe et l'injection intra-veineuse de 3 g de gluconate de calcium et de 1 g de chlorure de calcium. Sur l'écran de l'électrocardioscope ont pu être observés des "complexes larges anormaux".

Le prélèvement sanguin pratiqué lors de l'admission donnera les résultats suivants :

- calcémie : 50 mg/l
- glycémie : 3,69 g/l

Une autopsie médico-légale a été pratiquée (cf. § 6.3)

Dossier 76-62749 - Mr. P... Olivier.

Le 12 Novembre 1976 vers 1 heure, cet homme de 30 ans ingère dans un but suicidaire quatre flacons de RUBIGINE* soit au minimum 15 g de F⁻.

Une demie heure plus tard, son médecin traitant observait des vomissements noirâtres et des sueurs abondantes.

Vers 2 heures, le S.A.M.U intervenait sur place (banlieue lyonnaise) ; le malade était inconscient, mais les pupilles étaient normales ; le pouls et la tension artérielle étaient imprenables et il existait un encombrement broncho-pulmonaire.

L'intoxiqué est alors placé sous surveillance électrocardioscopique continue qui montre d'abord un rythme sinusal de fréquence 100, rythme qui devient ensuite anarchique.

Une intubation endotrachéale est réalisée. On met en place une sonde gastrique par laquelle on fait passer dans l'estomac 7 ampoules de 10 ml de gluconate de calcium à 10 %.

A 2h 50 le malade est hospitalisé en service de réanimation ; il est prostré, sa respiration, spontanée, est rapide ; pouls

et tension artérielle sont imprenables ; par la sonde gastrique reflue un liquide sanglant ; sur l'électrocardioscope, on observe un rythme idio-ventriculaire.

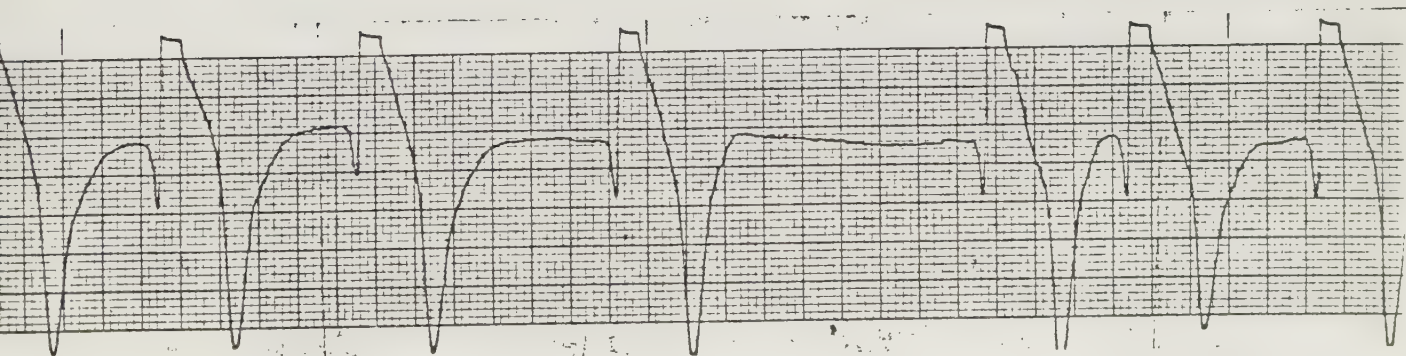
Une ventilation artificielle est mise en place.

Puis survient un arrêt cardiaque ; un massage cardiaque externe est pratiqué ; on perfuse rapidement du T.H.A.M^{*}, 6 ampoules de gluconate de calcium dans 250 ml de sérum glucosé isotonique et enfin de l'ISUPREL^{*} ; mais ce traitement reste inefficace et au bout de 20 minutes le malade décède.

La prise de sang pratiquée lors de l'admission donnera les résultats suivants :

. Calcémie	32 mg/l
. Phosphorémie	45 mg/l
. Ionogramme sanguin : chlore.....	97 mEq/l
sodium	127 mEq/l
Potassium	5 mEq/l
Bicarbonates	18 mEq/l
. Glycémie	3,85 g/l
. Protéïnémie	80 g/l
. Urémie	0,38 g/l
. Hématocrite	52 %

Une autopsie médico-légale a été pratiquée (cf. § 6.3)



Dossier 77-52645 - Mme C... ou M... L... Henriette.

Le 26 septembre 1977 vers 15 heures, cette jeune femme de 25 ans, d'origine martiniquaise, ingère dans un but suicidaire la moitié, ou même d'après l'entourage, la totalité d'un flacon de 115 ml de RUBIGINE* soit de 7 à 14 g de F⁻.

A 15h 30 le S.A.M.U intervient sur place (banlieue lyonnaise) ; l'intoxiquée est consciente et présente des vomissements hémorragiques ; la tension artérielle est de 10 mm de Hg et le rythme cardiaque est à 90 battements par minute. La malade est alors placée sous surveillance électrocardioscopique et, après une prise de sang, on lui perfuse 2 ampoules de 10 ml de chlorure de calcium à 5 % (0,45 mmoles de Ca⁺⁺ /ml), dans 500 ml de PLASMION*. Juste avant l'hospitalisation se manifestent les premiers troubles cardiaques à type de "bradycardie tachycardie".

A 17 h la malade est admise en service de réanimation, elle est consciente et il n'y a pas de signe neurologique ; la tension artérielle est de 10 et le rythme cardiaque est à 100. Tandis que l'auscultation cardiaque est normale ; les deux champs pulmonaires sont libres à l'auscultation ; on observe une hypersialorrhée spectaculaire, des nausées et des vomissements tandis que la malade se plaint de douleurs épigastriques et de brûlures oesophagiennes.

A 17h 30, après une nouvelle prise de sang, est mise en place une sonde naso-gastrique, par laquelle on introduit dans l'estomac 10 ampoules de chlorure de calcium dans du sérum physiologique puis on pratique une aspiration ; cette manoeuvre est ensuite répétée une fois puis on introduit encore 10 ampoules de chlorure de calcium avec 200 ml de manitol à 20 %. On met en route une perfusion de 6 ampoules de chlorure de calcium dans 250 ml de sérum glucosé isotonique.

Entre 18 h et 18h 30, alors que 180 ml de la perfusion sont passés, survient une fibrillation ventriculaire ; la perfusion calcique est remplacée par du THAM* : 2 flacons ; une cardioversion de 400 joules est pratiquée ; la malade est oxygénée au masque ; la reprise en rythme sinusal est ainsi obtenue.

Une mesure des gaz du sang est effectuée :

PO_2 : 54,5 (mm Hg);- PCO_2 : 24,5 (mm Hg);- pH : 7,37

Tandis que parviennent les résultats des examens initiaux :

	16h 30	17h 30
Calcémie	90	97 mg/l
Phosphorémie	45	61 mg/l
Ionogramme sanguin : chlore	104	mEq/l
sodium	138	mEq/l
potassium	3,7	mEq/l
bicarbonates	21	mEq/l
Glycémie	1,25	1,40 g/l
Protéïnémie	82	g/l
Urémie	0,44	g/l
Hématocrite	47	%
Prothrombine	91	%

Une intubation endotrachéale est pratiquée et une ventilation assistée est instaurée.

Une nouvelle mesure des gaz du sang est effectuée :

PO_2 : 152 (mm Hg) ; PCO_2 : 41 (mm Hg) ; pH : 7,11 et E.B : - 17mEq/l
puis parvient le résultat de la calcémie pratiquée lors de la fibrillation ventriculaire : 47 mg/l.

La perfusion calcique est donc reprise : 6 ampoules de chlorure de calcium dans 250 ml de sérum glucosé isotonique ; la perfusion de THAM* est également poursuivie.

Mais rapidement, vers 20 h, survient un nouvel épisode de fibrillation ventriculaire d'abord résolutif, puis récidivant, laissant place à des complexes extrêmement larges et inefficaces ; trois cardioversions ont été effectuées ; puis le tracé E.C.G étant devenu plat, un massage cardiaque externe a été pratiqué. Mais malgré ces manoeuvres et aussi l'apport massif de chlorure de calcium, la perfusion de THAM* et l'injection d'Adrénaline en intra-veineux et en intra-cardiaque, aucun résultat n'était

obtenu au bout de 45 minutes. La malade décédait vers 21 h.

Une calcémie mesurée lors du massage cardiaque s'avéra être à 87 mg/l.

Une autopsie médico-légale a été pratiquée (§ 6.3).

Deux faits sont tout à fait remarquables à propos de cette observation :

- d'une part la soudaineté de la chute de la calcémie de 97 à 47 mg/l en moins d'une heure malgré un apport calcique important, cela survenant 3 heures après ingestion ;
- d'autre part l'échec des manoeuvres de réanimation malgré une calcémie restaurée à 87 mg/l. La calcémie ne rend pas compte de la fraction ionisée et surtout ne reflète évidemment pas le déficit cellulaire éventuel en calcium ; de plus, à ce niveau cellulaire l'action des fluorures a vraisemblablement une action déterminante ; ainsi la calcémie apparaît comme un critère dont la fiabilité n'est que relative dans de type d'intoxication.

6.2.2 Intoxications non mortelles.

Dossier 72-18450 - Mme J... L... Marie Louise.

Agent hospitalière de 20 ans, d'origine réunionaise, en métropole depuis 18 mois et dont le mari est martiniquais. Des antécédents dépressifs sont mentionnés surtout depuis qu'est survenu deux mois auparavant le décès de son enfant âgé de 5 mois.

Le 4 avril 1972 vers 19 heures, cette patiente dans un but suicidaire, ingère de la RUBIGINE* en quantité indéterminée. Rapidement apparaissent des nausées et des vomissements, accompagnés de douleurs épigastriques, et aussi des tremblements importants et une hypotonie.

Lors de l'hospitalisation à 20h 30, on observe une hypersalivation avec rejet de liquide brun gluant strié de sang ; la malade a soif ; sa respiration est rapide, superficielle.

La tension artérielle est de 10,5 mm de Hg, et le rythme cardiaque est régulier à 90 battements par minute.

On n'a pu observer ni brûlure pharyngienne, ni brûlure vélo-palatine.

Une sonde d'aspiration gastrique est mise en place. Après une prise de sang, on met en route une perfusion de sérum glucosé à 10 % avec une ampoule de 10 ml de gluconate de calcium à 10%. Les résultats biologiques seront les suivants :

Calcémie	73 mg/l
Ionogramme sanguin :	
. chlore	105 mEq/l
. sodium	140 mEq/l
. potassium	3,4 mEq/l
. bicarbonates	19,5 mEq/l
Taux sanguins de :	
. protéines	81 g/l
. urée	0,26 g/l
Hématocrite	44 %

Une fois la calcémie connue, une autre ampoule de gluconate de calcium sera alors injectée directement en intra-veineuse.

Ensuite l'évolution sera tout à fait satisfaisante ; aucune anomalie ne sera notée sur les radiographies pulmonaires et abdominales ; aucune manifestation tétanique ou complication oeso-gastrique, ne seront observées.

Le 6 avril, la calcémie étant de 91 mg/l, la patiente quitte le service.

Dossier 77-34110 - Mme D... Marguerite.

Agent hospitalière âgée de 20 ans, d'origine martiniquaise, en métropole depuis 3 ans.

Comme antécédents on note :

- il y a 3 ans, une grossesse menée normalement à terme et un enfant en bonne santé.

- il y a 1 an, une grossesse extra-utérine.

Actuellement cette jeune femme est enceinte de cinq mois et demi.

Le 14 juin 1977 vers 19h 30, elle ingère dans un but suicidaire entre 25 et 40 ml d'antirouille FLOSS* soit de 4 à 4,7 g de F⁻. Elle vomit ensuite abondamment et se plaint de violentes douleurs épigastriques. Son médecin traitant appelé à domicile observe un état "très abattu" ; il ne perçoit pas son pouls, ne peut prendre sa tension artérielle, mais il note une auscultation cardiaque normale.

A 21h 45 la malade est hospitalisée en service de réanimation ; elle est parfaitement consciente, présente toujours des vomissements, mais aussi de la diarrhée ; la langue paraît irritée tandis que le voile et les piliers sont intacts ; l'abdomen est souple ; la tension artérielle est de 10/6 mm de Hg et le rythme cardiaque à 120 battements par minute ; l'examen pulmonaire est normal et on note par ailleurs des réflexes ostéotendineux très vifs. Des examens sanguins sont pratiqués qui donneront les résultats suivants :

pO₂ : 95 (mm Hg) ; p CO₂ : 30 (mm Hg)

Sat. O₂ : 95 % ; CO₂ total : 17 m Mol/l

Bicarbonates : 16 mEq/l ; E.B : -7,9 mEq/l

pH : 7,37.

prothrombine : 91 %

fibrinogène : 2,80 g/l

cholestérol : 2,15 g/l

protéines totales : 79 g/l	dont	albumine : 44	(S/G : 1,25)
		globuline : 35	

créatinine : 9 mg/l

acide urique : 86 mg/l

bilirubine totale : < 5 mg/l	dont	conjuguée : 0
		libre : < 5

plaquettes : 225.000 /mm³.

Les autres examens (ionogrammes sanguins, urinaires, calcémies, magnésémies, dosages de fluorures) sont répertoriés dans le tableau V.

Un premier E.C.G (à 23 h) montre un rythme sinusal à 120 et des ondes T amples et pointues.

Une perfusion calcique est alors mise en route (4 ampoules de 10 ml de chlorure de calcium à 5 % dans 500 ml de glucosé à 5%)

Un deuxième E.C.G (à 0h 30 le 15 juin), alors que la moitié de la perfusion est passée, montre une normalisation des ondes T ; et un troisième E.C.G (à 4 h) sera également normal.

A 2 h une perfusion de 500 ml de bicarbonates à 14 % vient prendre la suite de la perfusion calcique, et ensuite il sera perfusé du sérum glucosé à 10 % (avec 4 g de Na Cl et 2 g de K Cl par litre).

L'évolution sur le plan cardiovasculaire est satisfaisante, le rythme cardiaque se stabilisant entre 100 et 110 tandis que la tension artérielle se maintient entre 9 et 11. La température rectale initialement de 37°C ne s'est pas élevée au delà de 37,7 (à 6 h le 15 juin).

Sur le plan biologique, la calcémie qui était progressivement remontée de 71 mg/l (à 23 h le 14 juin) à 95 mg/l (à 7 h le 15 juin) baissera à nouveau à 81 mg/l (à 18 h le 15 juin) malgré une nouvelle perfusion de 2 ampoules de chlorure de calcium (entre 13 h et 21 h le 15 juin).

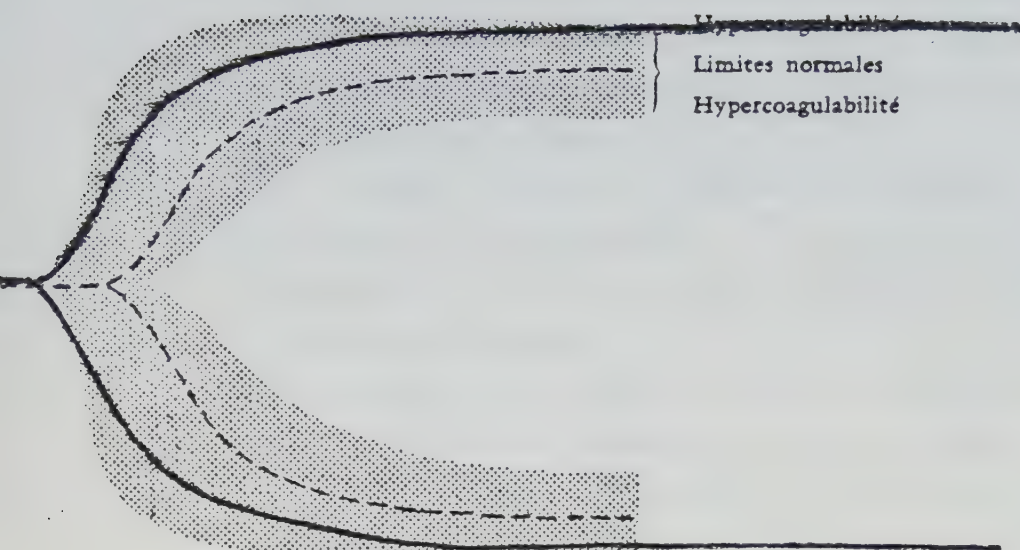
La coagulation n'a pas été altérée de façon notable :

- . prothrombine : 71 %
- . fibrinogène : 3,80 g/l
- . Temps de Howell : 1'35" (témoin
1'50")
- . Temps de thrombine : 26" (témoin 20")
- . Temps de céphaline : 43" (témoin 40")
- . Temps de Quick du sérum, après 5 h : 40"
après 24 h : 2'
- . numération de plaquettes : 189.000 /mm³

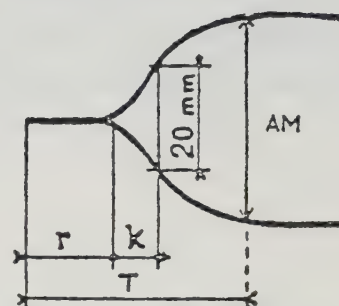
TABLEAU V

Date ; JUIN 77		14	15					16	17	18	20	21
		23 ^H	1 ^H	5 ^H	7 ^H	18 ^H						
<u>SANG :</u>												
Calcium	mg/l	71-76	87	91	95-103	81	100	93	93	86	92	
Magnésium	-	16			15						15,5	
Phosphore	-	41-44	32	17	17-18		30	23	26	17	19	
Potassium	mEq/l	3,8	3,5	3,4	3,1		3,8	3,7	4,0	3,8	3,6	
Sodium	-	136	131	132	133		142	145	140	134	134	
Chlore	-	103	101	102	103		117	114	109	106	100	
Bicarbonates	-	18,5	17	22	21		21	25,5	24	21	22,5	
Protéines	g/l	78	68	66	64		73	69	66	64	64	
Urée	-	0,34	0,36	0,37	0,36		0,26	0,13	0,13	0,20	0,08	
Glycémie	-	1,24	1,40	1,60	2,34		1,28	1,13	0,86	0,74	0,81	
Hématocrite	%	43	37	36	34		35	35	33	33	31	
<u>URINES :</u>												
Diurèse	ml				800		3400	1400	1700	1300	1750	
Potassium	mEq/l				48		45	95	140	92	50	
Sodium	-				38		24	45	48	43	24	
Chlore	-				30		44	146	187	168	87	
Urée	g/l				8,5		6	6,5	5	5,5	4,5	
<u>FLUORURES :</u>												
Sang :	$\mu\text{g F}^-/\text{l}$				2,2	0,7	0,3					
Urines :	mg F ⁻ /l						10,2					

- tromboélastogramme :



CONSTANTES	Malade	Témoin
r = temps de réaction	10	14 à 20
k = vitesse de coagulation	7	5 à 7
Am = amplitude maxima	64	54 à 64
mx = élasticité maxima	178	117 à 178
T = temps d'Am	70	75 à 90



Par ailleurs un nouveau bilan sérique (à 7 h le 15 juin) donne les résultats suivants :

- Cholestérol : 1,55 g/l
- triglycérides : 1,51 g/l
- protéines totales : 65 g/l dont albumine 35 (S/G=1,17)
globuline 30
- créatinine : 12 mg/l
- acide urique : 71 mg/l
- bilirubine totale : < 5 mg/l dont conjuguée : 0
libre : < 5

A noter enfin qu'une radiographie pulmonaire a été pratiquée et ne montrait pas d'anomalie.

Par contre une endoscopie effectuée le 15 juin en fin de matinée montre :

- une oesophagite modérée, congestive (stade I)
- des lésions ulcéro-nécrotiques et sanguinolantes au niveau de la face postérieure de l'estomac et du plancher tubé-rositaire (stade III)

(cavité buccale et pharynx sont intacts).

La diète est donc maintenue et l'alimentation parentérale est poursuivie ; il est prescrit 2 cuillères à soupe de MAALOX* toutes les 6 heures.

Par la suite, la malade se plaint de contractions utérines, mais le siège des douleurs est plus en faveur d'une origine gastrique ; l'ultrasonographie met en évidence les bruits cardiaques et les mouvements foetaux ; du SALBUTAMOL* est prescrit (3 suppositoires par jour).

L'évolution est ensuite favorable : les "contractions utérines" cèdent rapidement ; un nouveau bilan sur l'état de la grossesse sera pratiqué le 22 juin : examen ultrasonique et taux d'oestriol et pregnandiol urinaires sont satisfaisants.

Le 23 juin une nouvelle endoscopie montre :

- un oesophage normal (stade 0)
- une muqueuse gastrique congestive, catarrhale, saignant facilement, au niveau de la face postérieure de l'estomac (stade I - II).

Dès lors l'alimentation orale est reprise, lactée d'abord. Puis la malade peut retourner à domicile ne présentant apparemment aucune séquelle de son intoxication.

Le 21 octobre 1977, la patiente accouche normalement à terme d'un garçon de 3,540 Kg (APGAR à 10) ; le séjour en service de maternité s'est déroulé normalement aussi bien en ce qui concerne la mère que l'enfant.

En avril 1979, la patiente est revue : elle n'a présenté aucune complication depuis sa sortie de l'hôpital et son enfant est en bonne santé.

Dossier S.A.M.U St Etienne - Mr. M... Simon.

Jeune homme de 23 ans, "connu comme éthylique" et qui aurait déjà effectué des gestes suicidaires.

Le 10 novembre 1977, vers 18 h, il ingère dans un but suicidaire, environ 50 ml d'éther, un peu de collyre SOFRADEX* et surtout 15 à 22 ml d'antirouille PANAMYR* soit 2,7 à 4 g de F⁻.

Assez rapidement le patient vomit puis il est hospitalisé dans l'heure qui suit.

A 19 h, lors de son admission, le malade est conscient, euphorique, mais opposant ; l'examen neurologique est normal de même que l'auscultation cardio-pulmonaire ; la tension artérielle est de 12 mm de Hg et le rythme cardiaque est à 80 battements par minute, régulier ; la palpation abdominale provoque une douleur diffuse modérée ; au cours de la soirée et de la nuit le malade se plaindra de quelques douleurs abdominales.

La thérapeutique est mise en route :

- d'une part par voie orale : par l'intermédiaire d'une sonde gastrique, administration de 200 ml de chlorure de calcium à 5 %, puis aspiration quelques minutes plus tard ; manoeuvre qui sera répétée à trois reprises.
- d'autre part, par voie intra-veineuse : 50 ml de chlorure de calcium à 5 % dans 250 ml de sérum glucosé à 5 % qui sont perfusés en 20 minutes vers 20 h 30 ; la même perfusion répétée à 22h 30, administrée en une heure ; entre temps et aussi par la suite un apport hydrique sous forme de sérum glucosé à 5 % assurera une diurèse importante : 1900 ml jusqu'au lendemain 8 h.

La surveillance de l'intoxiquée s'effectue :

- d'une part avec l'électrocardioscope et l'électrocardiogramme : à 21 h on note : rythme sinusal, QT = 0,30 centième de seconde (par ailleurs bloc de branche droit) ; par la suite, des tracés étant pratiqués toutes les 20 minutes, il ne sera noté aucune perturbation, l'espace QT se maintenant entre 0,28 et 0,30 centièmes de seconde ; aucun trouble du rythme ne sera observé sur l'électrocardioscope.

- d'autre part avec des calcémies répétées (il n'en a pas été pratiqué dès le début malheureusement) les résultats sont reportés sur la figure 6 .

Par ailleurs, glycémie, ionogramme sanguin restent normaux ; la tension artérielle se maintient entre 10 et 12 et le rythme cardiaque entre 80 et 100.

Le 12 novembre une endoscopie montre :

- un oesophage normal
- quelques érosions au niveau de la face postérieure du fundus de l'estomac (probablement par sonde) ; antrum et bulbe normaux.

Le malade quitte l'hôpital le jour même.

Un dosage de fluorures dans les urines donnera les résultats suivants :

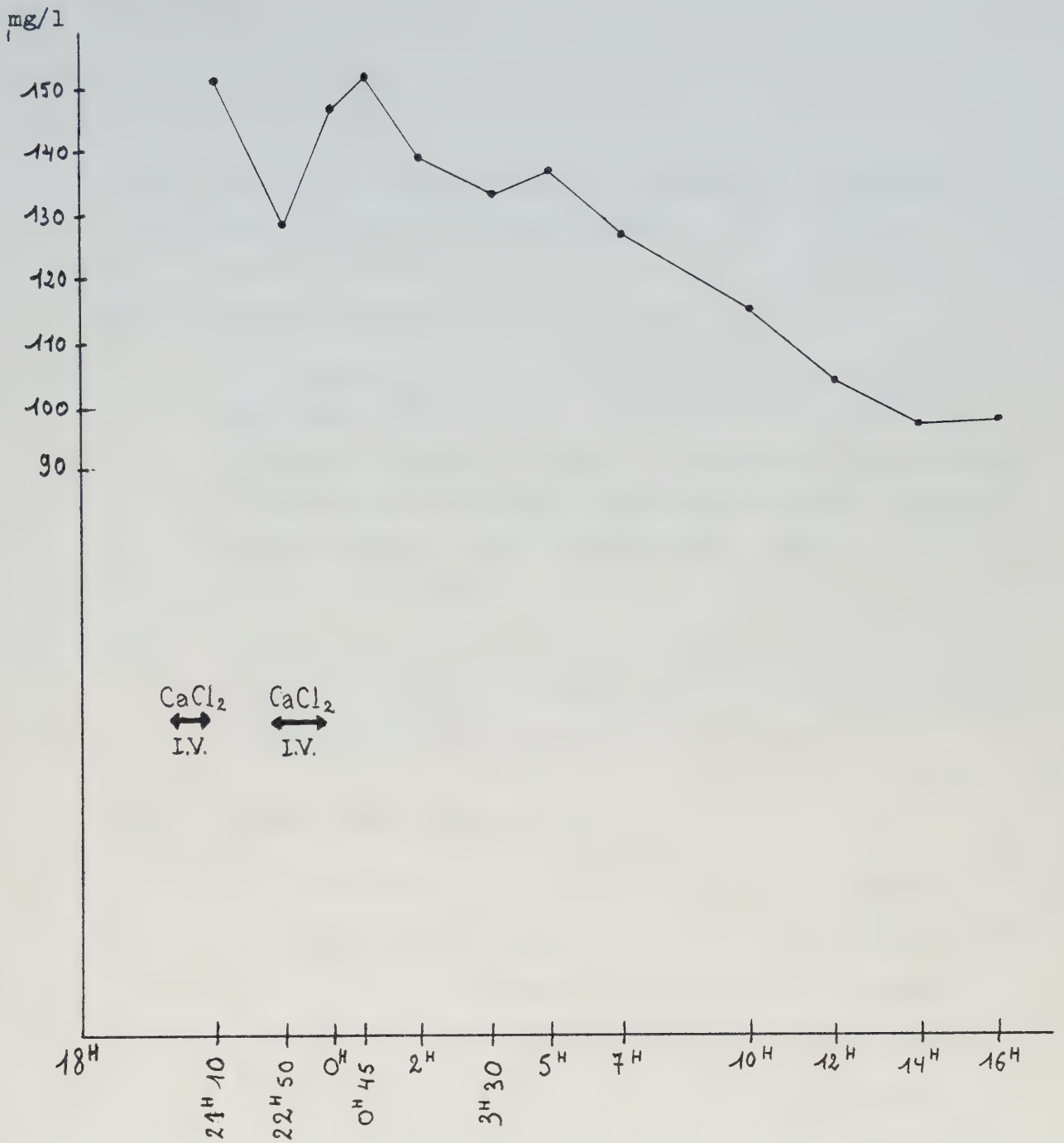
- urines de 12 heures (de 19 h le 10 nov. à 7 h le 11 nov.)
11 mg de F^- /l - 1900 ml
- urines des 12 heures suivantes (de 7 h à 19 h le 11 nov.)
8 mg de F^- /l

Cette observation illustre parfaitement les difficultés de la thérapeutique : un apport calcique, qui dans d'autres cas précédents s'était avéré insuffisant, est ici excessif ; les délais d'obtention des résultats de calcémie n'ont pas permis de corriger cet excès d'apport calcique **précocément**.

6.3 OBSERVATIONS DE L'INSTITUT MEDICO-LEGAL DE LYON.

Ces observations concernent trois cas rapportés au paragraphe précédent et un autre décès survenu après ingestion par méprise de fluorure de sodium au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Figure 6



Evolution de la calcémie de Mr M... Simon (10 et 11 novembre 1977)

6.3.1 Mme M... Henriette.

Décès survenu le 20/12/74 suite à l'ingestion de RUBIGINE*.

On retient du compte-rendu d'autopsie :

6.3.1.1 Examen macroscopique : le 23/12/74.

A l'ouverture du cadavre on est frappé par l'aspect du sang sans caillot.

L'estomac contient du sang et la muqueuse est hémorragique ; il existe une hémorragie intestinale diffuse ; poumons, reins, rate sont très hémorragiques ; coeur et foie par contre sont normaux ; (il n'y a pas de lésion de la colonne vertébrale, du crâne, des voies aériennes supérieures ; il est noté quelques lésions d'origine thérapeutique : fracture de côte par massage cardiaque, point d'injection intra-veineuse au pli du coude).

6.3.1.2 Examen toxicologique

- alcoolémie	0,20 g/l
- fluorures : - urines	25 mg/l (F ⁻)
- sang	36 µg/ml
- contenu stomacal	520 µg/g
- côtes	380 µg/g
- rate	69 µg/g
- rein	68 µg/g
- aorte	40 µg/g
- cerveau	38 µg/g
- coeur	33 µg/g
- poumon	29 µg/g
- foie	16 µg/g

6.3.2 Mr. P... Olivier

 Décès survenu le 12/11/76 suite à l'ingestion de RUBIGINE*.

6.3.2.1 Examen macroscopique : le 16/11/76.

L'estomac est plein de sang et sa muqueuse est très "attaquée" de même que celle du début de l'intestin, objectivant une atteinte corrosive ; le foie et surtout les poumons sont congestifs ; les reins, le coeur, la rate sont normaux ; (il n'y a pas de lésion vertébrale, crânienne ou des voies aériennes supérieures).

6.3.2.2 Examen toxicologique :

- alcoolémie 0
- fluorures : - urines 47 mg/l (F⁻)
 - sang total 17 µg/ml
 - contenu stomacal 93 µg/g
 - côtes 537 µg/g (de cendres)

6.3.3 Mme G... ou M... L... Henriette.

 Décès le 26/09/77 suite à l'ingestion de RUBIGINE*.

6.3.3.1 Examen macroscopique : le 26/09/77.

A l'examen du cadavre on note des épistaxis, des points d'injection intra-veineuse, des éraflures multiples (cuisses, thorax...)

L'estomac contient un liquide hémorragique et sa muqueuse ainsi que celle de l'oesophage est enduite d'un liquide verdâtre ; les reins, le foie, la rate, le pancrès et les surrénales sont congestifs ; il existe un hémothorax.

gauche et les poumons sont oedémateux et hémorragiques par plaques ; il existe un hémopéricarde et le coeur présente des pétéchies péricardiques (de plus plaques athéromateuses) ; (on note une fracture du sternum ; il n'y a pas de lésion crânienne ou vertébrale).

6.3.3.2 Examen histologique.

Il est noté : un oedème cérébral mis en évidence au niveau des hémisphères cérébraux ; un aspect congestif des organes examinés (estomac, foie, coeur, surrénales, rein, cerveau) mais il existe une autolyse post-mortem déjà marquée gênant l'interprétation.

6.3.3.3 Examen toxicologique.

- alcoolémie 0,20 g/l
- fluorures : - sang total 4 $\mu\text{g/g}$ (F^-)
 - contenu stomacal ... 10 $\mu\text{g/g}$
 - Côtes 322 $\mu\text{g/g}$ (de cendres)
 - rein 5,5 $\mu\text{g/g}$
 - aorte 4,9 $\mu\text{g/g}$
 - coeur 4,9 $\mu\text{g/g}$
 - foie 4,3 $\mu\text{g/g}$
 - cerveau 0,7 $\mu\text{g/g}$

6.3.4 Mr. L... Léonard

Sujet de 65 ans décédé le 23/06/77 à la suite d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée, pratiquée dans un laboratoire d'analyse médicale : suite à une erreur de flacon, au lieu de lui faire prendre du glucose, on lui a fait ingérer 110 g de fluorure de sodium, comme devait le confirmer l'autopsie dont le compte-rendu est résumé ci-dessous.

Cette autopsie ayant été pratiquée le 06/07/76 (après inhumation le 25/06/76 puis exhumation le 30/06), le cadavre était donc putréfié.

6.3.4.1 Examen macroscopique.

L'estomac contient un peu de sang ; les poumons sont congestifs et on note la présence de sang dans les plèvres ; le foie est stéatosique ; tous ces organes ainsi que le coeur, les reins, la rate présentent plus ou moins un début de putréfaction ; (il n'y a pas de lésion crânienne, vertébrale ou des voies aériennes supérieures).

6.3.4.2 Examen toxicologique.

- Alcoolémie :.....	0,80 g/l
- Fluorures : - sang	6,5 $\mu\text{g/g}$ (F^-)
- estomac	2,730 $\mu\text{g/g}$
- foie	21,3 $\mu\text{g/g}$
- rein	13,0 $\mu\text{g/g}$
- poumons	7,2 $\mu\text{g/g}$

Ces observations corroborent tout à fait celles de la littérature (cf. § 4.7) sur les aspects suivants :

+ examen macroscopique :

- . absence fréquente de caillot,
- . lésions oedémateuses plus ou moins diffuses,
- . lésions hémorragiques essentiellement gastriques,

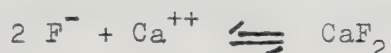
+ répartition des fluorures dans les divers organes :

- . forte concentration au niveau osseux.
- . taux sanguin peu différent de celui des tissus mous,
- . variabilité de la concentration du contenu stomacal, généralement élevée (le délai de survenue du décès après ingestion intervient très vraisemblablement.)

CHAPITRE 7

RECHERCHE "IN VITRO" DE NEUTRALISATION DE LA RUBIGINE* PAR UN SEL DE CALCIUM =====

Cette étude a été effectuée dans le but de sélectionner au mieux un sel de calcium susceptible de "neutraliser" au niveau de l'estomac des fluorures ingérés ; sous ce terme de "neutralisation", on entend la formation de fluorure de calcium, peu soluble, et donc moins vite absorbé, par réaction des fluorures solubles ingérés avec des sels de calcium administrés ensuite :



La RUBIGINE* a été choisie comme produit de référence pour cette étude car c'est l'antirouille qui est le plus souvent en cause dans les intoxications rapportées au chapitre précédent, et surtout celui qui est responsable de décès.

Cette expérimentation s'est limitée à l'étude de sels de calcium car sur le plan physio-pathologique, c'est l'apport de calcium qui semble le plus logique. Cependant, d'autres sels peuvent également s'avérer efficaces, sels de magnésium et surtout sels d'aluminium ; certains de ces derniers peuvent réagir avec les fluorures pour former des sels encore plus stables que le fluorure de calcium (cf chapitre 2).

La RUBIGINE*, d'après les indications du fabricant, contient 12,4 g de F^- /100 ml et également en très faible quantité de l'acide oxalique qui a aussi une forte affinité pour le calcium ; mais la concentration molaire en oxalates étant minime par rapport à celle des fluorures, il n'en a pas été tenu compte dans notre étude.

7.1 METHODE ET RESULTATS

Dans des flacons de polyéthylène, on a préparé des échantillons de RUBIGINE* diluée à 1 % (soit à 1240 mg/l) contenant donc 24,7 mg de F^- . Le pH de la RUBIGINE* à 1 % a été mesuré entre 2 et 2,5.

Pour effectuer une neutralisation des échantillons l'apport calcique est donc théoriquement de 26,0 mg de Ca^{++} , soit 6,5 ml de solution décimolaire de sels de calcium monocalcique. C'est ainsi qu'il a été préparé des solutions décimolaires des sels suivants :

- chlorure de calcium : 21,9 mg/ml ($CaCl_2, 6 H_2O = 219,1$)
- gluconate de calcium: 44,8 mg/ml ($C_{12}H_{22}CaO_{14}, H_2O = 448,4$)
(cette solution a dû être légèrement chauffée pour obtenir une solubilisation complète)
- lactate de calcium : 30,8 mg/ml ($C_6H_{10}CaO_6, 5H_2O = 308,3$)
- glycérophosphate de calcium : 21,0 mg/ml ($C_3H_7O_3PO_3Ca = 210,1$)
- hydroxyde de calcium : ($Ca(OH)_2 = 74$)
préparé à partir d'oxyde de calcium : 5,6 mg/ml ($CaO = 56$)
- carbonate de calcium : ($CaCO_3 = 100,1$)
utilisé non pas en solution mais directement sous forme anhydre.

Dans un premier temps on a mesuré les modifications du pH de la solution en fonction des quantités de sels calciques rajoutés aux échantillons (tableau VI).

Puis à l'aide d'une électrode spécifique ORION*, on mesure l'évolution de la concentration en ions F^- de la solution en fonction des quantités de sels calciques rajoutés aux échantillons ; chaque mesure est pratiquée après avoir amené le pH entre 4 et 7 environ, si nécessaire.

L'électrode ayant été étalonnée avec des solutions de référence dosées à 1,9 et 19 mg/l, on peut tracer sur une échelle semi-logarithmique une droite établissant les concentrations en fluorures

TABLEAU VI

EVOLUTION DU pH EN FONCTION DE L'APPORT CALCIQUE

	Solutions pures	RUBIGINE* + solutions calciques					
Solutions calciques décimolaires : volumes ajoutés		+5 ml	+10 ml	+15 ml	+20 ml	+25 ml	+30 ml
RUBIGINE* à 1% 20 ml	2 à 2,5						
chlorure	6,30		1,65		1,58		1,52
gluconate	6	2,5	2,90		3,20		3,50
lactate	7		3,20		3,60		3,80
glycérophosphate	7,15		2,25		4,70		5,51
hydroxyde			9	11			

libres en fonction des potentiels mesurés ; les résultats obtenus sont présentés sur le tableau VII.

Par ailleurs la concentration en fluorures libres de la RUBIGINE* en solution à 0,25 % a été mesurée avec la même électrode, donnant le résultat suivant : 450 mg/l ; la concentration de la RUBIGINE* à 1 % est donc de 1800 mg/l, soit une fois et demie celle calculée d'après les indications du fabricant (1240 mg/l).

Dû fait de la dilution progressive de la solution, les concentrations pour chaque volume de solution ont été calculées de façon à pouvoir déterminer le pourcentage de neutralisation de la RUBIGINE* par les différents sels de calcium ; les résultats sont portés sur le tableau VII.

7.2 DISCUSSION DES RESULTATS

Tout d'abord les résultats concernant l'évolution du pH en fonction du sel calcique utilisé fait apparaître que gluconate, lactate et glycérophosphate de calcium ont un pouvoir tampon satisfaisant. Par contre le chlorure de calcium renforcerait l'acidité de la RUBIGINE* d'après cette expérimentation, ce qui inciterait à être réservé dans son utilisation en vue de neutralisation au niveau gastrique ; en effet non seulement on prendrait le risque d'aggraver des lésions caustiques, mais l'absorption du fluorure de calcium formé est favorisée en pH acide (cf chapitre 2).

A l'opposé l'hydroxyde de calcium fait plus que neutraliser l'acidité de la RUBIGINE* puisque le pH de la solution obtenue devient même alcalin ; si donc l'hydroxyde devait être utilisée en solution concentrée en milieu gastrique, il conviendrait bien sûr d'en contrôler le pH auparavant de façon à ne pas surajouter une agression caustique par un alcalin à celle d'un acide.

Quant aux résultats concernant l'efficacité des différents sels calciques testés dans le but de neutraliser les fluorures contenus dans la RUBIGINE* on peut faire les observations suivantes : 10 ml de solution décimolaire d'un sel monocalcique correspondent pratiquement à la quantité nécessaire

pour neutraliser 20 ml de RUBIGINE* à 1 % suivant la concentration en fluorures mesurée (1800 mg/l). Si on utilise des quantités de calcium supérieures la concentration en fluorures baisse essentiellement par un phénomène de dilution, tandis que le pourcentage de neutralisation ne s'accroît que très modérément, sauf en ce qui concerne le glycérophosphate et l'hydroxyde de calcium ⁽¹⁾ pour lesquels il faut atteindre 15 ml au lieu de 10 pour avoir le même résultat. A partir de ce "volume d'équilibre" on constate que ce sont l'hydroxyde et le chlorure de calcium qui apparaissent les plus efficaces ne laissant environ que 1 % de fluorures libres dans la solution, tandis que le gluconate et le lactate de calcium en laissent 2 % et le glycérophosphate 5 %. Quant au carbonate de calcium, il apparaît d'une efficacité très médiocre.

On peut donc conclure de cette expérimentation que l'hydroxyde et le gluconate de calcium ainsi que le lactate (ce dernier étant moins disponible en pratique médicale) nous semblent être les sels de calcium les plus adaptés pour effectuer une neutralisation de la RUBIGINE* au niveau gastrique.

Une expérimentation animale serait utile pour confirmer ou non cette hypothèse et pour orienter le choix vers l'hydroxyde ou le gluconate.

(1) (Il convient de signaler que l'hydroxyde de calcium a été testé lors d'une manipulation distincte des autres sels et que de ce fait,, on ne peut le comparer avec les autres sels de façon parfaitement fiable).

CHAPITRE 8

MISE AU POINT SUR LES THERAPEUTIQUES ACTUELLES

UTILISEES EN CAS D'INGESTION MASSIVE DE FLUORURES

L'évolution très rapide des intoxications aiguës par ingestion de fluorures nécessite un traitement qui ne supporte aucun délai.

Ce traitement est en quelque sorte une course de vitesse entre l'absorption digestive des fluorures, leur fixation au niveau osseux et leur élimination urinaire ; en effet tout se passe comme si après un premier temps à la fin duquel le secteur osseux se trouve saturé, un déséquilibre survient au niveau des possibilité d'élimination rénales qui sont dépassées par le débit de l'absorption digestive ; dès lors, par suite de l'accroissement des taux de fluorures dans les tissus et d'abord dans le sang, se déclenchent brutalement les manifestations cliniques et biologiques : hypocalcémie, acidose métabolique...

La thérapeutique a donc trois objectifs :

- limiter l'absorption des fluorures,
- accélérer leur élimination,
- prévenir et traiter s'il y a lieu les manifestations cliniques et biologiques de l'intoxication.

8.1 LIMITER L'ABSORPTION DES FLUORURES

Un apport abondant d'eau par un lavage gastrique d'emblée serait susceptible d'accroître l'absorption des fluorures (02)(80) ; on conçoit en effet qu'un afflux important de liquide a pour conséquence d'entraîner

des fluorures dans l'intestin grêle et, par augmentation de la surface d'absorption, de favoriser ainsi le passage dans le sang. Pour la même raison il est contre-indiqué de pratiquer une purge après évacuation gastrique car une accélération du transit aboutirait au même résultat, alors qu'il est illusoire d'espérer une élimination fécale de fluorures, étant donné la rapidité d'absorption de ceux-ci.

8.1.1 La "neutralisation" des fluorures (cf. Chapitre 7)

est donc le premier geste à effectuer, sur les lieux même de l'intoxication, en faisant ingérer au patient du calcium en solution concentrée ; suivant ce dont on dispose sur place, on peut donner par ordre de préférence :

- eau de chaux : l'hydroxyde de calcium est préconisé par la plupart des auteurs, depuis longtemps (01)(02)(35)(53)(72)(80)(84).
- gluconate de calcium : également souvent proposé (02)(28)(80).
- lactate de calcium : d'usage peu répandu en pratique médicale.
- chlorure de calcium : assez souvent conseillé (07)(35)(53) ; mais avec la restriction que nous avons mentionné au Chapitre 7, au moins vis à vis de la RUBIGINE*.
- carbonate de calcium : assez peu étudié (01).

La quantité de calcium à apporter est très importante puisqu'il faut 40 g de Ca^{++} pour neutraliser 38 g de F^- .

Si l'on reprend l'exemple déjà cité au Chapitre 5,
pour neutraliser 100 ml de RUBIGINE*

soit	d'après les données du fabriquant,	ou	d'après les travaux rapportés au Chapitre 7,
	12,4 g de F^-	ou	18 g de F^-
il faut donc	13 g de Ca^{++}	ou	19 g de Ca^{++}
soit	24 g	ou	35 g d'hydroxyde de calcium
c'est à dire	1200 ml	ou	1750 ml d'eau de chaux saturée à 2 %
soit	145 g	ou	210 g de gluconate de calcium
c'est à dire	1450 ml	ou	2100 ml de gluconate de calcium à 10 %

On conçoit que de telles quantités de liquide ne puissent être ingérées que fractionnées, dans l'intervalle de vomissements ou dans le cadre d'un lavage gastrique.

A défaut d'eau de chaux ou de gluconate de calcium, des solutions concentrées de sels d'aluminium, en particulier hydroxyde (80)(84) ou même de magnésium (80) peuvent également assurer efficacement une "neutralisation" des fluorures au niveau gastrique.

Enfin le lait ou des produits lactés (72)(80) peuvent s'avérer utiles si les produits ci-dessus ne sont pas disponibles.

8.1.2 L'évacuation gastrique est donc le deuxième temps de cette ----- thérapeutique :

- les vomissements s'ils ne sont pas spontanés peuvent être provoqués par stimulation du réflexe nauséeux ; après chaque vomissement on fera de nouveau ingérer environ 200 ml du

produit administré auparavant ; cette manoeuvre répétée 4 à 6 fois de suite peut abaisser notablement la concentration des fluorures dans l'estomac.

- le lavage gastrique ne pouvant être pratiqué sur place mais seulement en milieu hospitalier, nécessite donc un délai, préjudiciable au patient ; néanmoins s'il existe une contre-indication aux vomissements provoqués (état de conscience...) ou en cas d'insuccès de ceux-ci, il peut s'avérer nécessaire de pratiquer un lavage gastrique (après intubation endotrachéale si besoin) ; ce lavage gastrique sera pratiqué avec de l'eau de chaux ou une solution de gluconate de calcium (01)(02)(28)(35)(53)(80).

8.1.3 Enfin, après évacuation gastrique, il peut être utile de faire ingérer au patient un gel d'hydroxyde d'aluminium (28)(35)(84) dont l'intérêt est triple :

- forte affinité pour les fluorures,
- pansement gastrique,
- voire anti-acide (tel le MAALOX* qui contient, outre l'hydroxyde d'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium qui lui aussi a une certaine affinité pour les fluorures).

8.2 ACCELERER L'ELIMINATION DES FLUORURES

C'est l'autre pôle de la thérapeutique des intoxications aiguës par les fluorures ; cet objectif doit être mis en oeuvre simultanément avec le premier, ou tout au moins dès qu'est réalisée une prise en charge médicale.

8.2.1 L'élimination rénale des fluorures s'accroît lorsque la diurèse augmente. Des observations expérimentales (62) et humaines (01) ont montré l'élévation de la clearance rénale des fluorures lorsque le débit urinaire est augmenté par perfusion de sérum salé ou glucosé, ou par injection de furosémide.

L'alcalinisation peut de plus augmenter encore la clearance rénale des fluorures d'après les travaux de Reynolds (62). Cette alcalinisation permet par ailleurs de prévenir la survenue d'une acidose métabolique.

En pratique il convient donc d'associer les perfusions de sérum glucosé isotonique et de bicarbonate de sodium à un débit minimum de 250 à 500 ml par heure, en contrôlant les taux de fluorures dans les urines, comparativement aux taux sanguins (si, bien sûr, des dosages de fluorures peuvent être pratiqués sans trop de délai).

8.2.2 L'épuration extra-rénale est d'un intérêt incontestable si elle peut être mise en oeuvre rapidement.

La dialyse péritonéale est d'une efficacité très médiocre : la quantité de fluorures éliminés ainsi représente 1,5 % de la quantité de fluorures éliminés dans les urines simultanément, d'après une observation de Yolken R. et al. (84).

Par contre le rein artificiel apparaît d'une efficacité remarquable : il peut épurer le sang dans une proportion de 30 %, le reste étant soit fixé au niveau osseux, soit éliminé par voie rénale, d'après une observation de Berman B. et al. (06). Le bain de dialyse doit évidemment utiliser une eau non fluorée et avoir des concentrations en calcium et magnésium ajustées aux besoins du malade (06).

L'épuration extra-rénale ne paraît indiquée que dans la mesure où la dose ingérée est supérieure à la dose létale minimale (20 mg de F^- /Kg) ; la présence ou non de vomissements précoces et productifs peut aussi intervenir dans la discussion de cette indication, de même que le délai après ingestion (l'intérêt de l'hémodialyse est plus limité au delà de six heures).

8.3 PREVENIR ET TRAITER LES PERTURBATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.

8.3.1 Il s'agit avant tout de maintenir la calcémie à un taux suffisant à l'aide de perfusion de calcium. Si le gluconate de calcium s'avère efficace (01), il semble préférable d'utiliser le chlorure de calcium (07), immédiatement disponible sous forme ionisée. Quant à la dose de calcium nécessaire, elle est évidemment très variable ; elle doit être ajustée en fonction des dosages successifs de la calcémie (ce qui est mal aisé en pratique car nécessitant des délais), et surtout en fonction des modifications de l'électrocardiogramme, reflet direct de la fonction cellulaire myocardique ; une augmentation de l'intervalle QT implique aussitôt la reprise ou l'accélération de l'apport calcique (01). En pratique, en suivant les propositions de Bismuth C. et Conso F. (07), on peut perfuser d'emblée 50 ml de chlorure de calcium à 5 % (ou 100 ml de gluconate de calcium à 10 %) dans 250 ml de sérum glucosé, en l'espace de 20 à 30 minutes. D'après la dernière observation rapportée précédemment (cf. § 6.2.2) et une autre observation récente non encore publiée, il semble qu'on ne puisse pas aller d'emblée au delà de cette dose sans risquer une hypercalcémie importante. Mais si une calcémie mesurée après cette première perfusion est normale ou à fortiori abaissée, ou si apparaissent des manifestations tétaniques ou cardiaques, en particulier fibrillations ventriculaires, la reprise de la perfusion calcique s'impose.

8.3.2 L'apport de magnésium est préconisé par plusieurs auteurs :

- . Combe C. et Vial P. (14) après expérimentation animale (ingestion de RUBIGINE* par des rats) préconisent l'administration de 4 g de sulfate de magnésium d'emblée, puis de 1 g par heure de façon à atteindre une magnésémie de 8 à 10 mEq/l (soit 96 à 120 mg/l).
- . Abukurah A.R. et al. (01) proposent 1 mEq de Mg^{++} (et aussi 1 mEq de K^{+}) par kilo de poids, sur une période de 4 à 6 heures.

Du fait de l'affinité du magnésium pour l'ion fluorure, ce traitement est susceptible de seconder l'apport calcique, et permet ainsi de bénéficier d'une plus grande marge thérapeutique.

8.3.3 Les autres mesures thérapeutiques ne sont pas spécifiques ; il s'agit de mesures à visée symptomatique :

- . équilibration hydro-électrolytique et surtout correction d'une acidose.
- . maintenance d'une bonne fonction respiratoire avec au besoin intubation, ventilation ; correction d'un état de choc...
- . traitement des complications cardiaques, lorsque, malgré les mesures prises, surviennent particulièrement des fibrillations ventriculaires. Abukurah A.R. et al. (01) préconisent, outre les cardioversions électriques, l'injection de lidocaïne à la dose de 5 mg par minute, et l'administration de procaïnamide ; et même en cas d'hyperexcitabilité et d'arythmie sévères, mise en place d'une sonde de stimulation endocavitaire ; en cas d'asystolie, injection intraveineuse d'adrénaline.

8.4 TRAITEMENTS SECONDAIRES

Si le malade est toujours en vie après la sixième heure, le pronostic est alors favorable. La thérapeutique s'adressera alors aux complications éventuelles, essentiellement insuffisance rénale (en particulier avec la RUBIGINE^{*}) et atteinte caustique digestive. Une endoscopie oeso-gastrique doit être pratiquée après la douzième heure, mettant en évidence d'éventuelles lésions. Rarement une sanction chirurgicale sera nécessaire ; une intervention ne doit être proposée que "la main forcée" par une perforation ou une hémorragie incontrôlable ; en effet les résultats de la chirurgie dans ces cas ne sont actuellement pas encourageant alors que paradoxalement des lésions caustiques impressionnantes peuvent guérir spontanément avec mise au repos du tractus digestif

CONCLUSIONS

=====

Ce travail est une tentative de mise au point de la toxicité des fluorures et de la conduite à tenir en cas d'intoxication.

L'étude théorique dans la littérature et l'étude de 177 cas d'appel au Centre Anti-poison, de 6 cas hospitalisés et de 4 cas médico-légaux ont permis de montrer la fréquence relative de ces intoxications et leur gravité (3 décès sur les 6 hospitalisés).

Les produits contenant des fluorures sont commercialisés essentiellement sous deux formes : médicament pour la prévention des caries dentaires et produits antirouilles ; de plus un nombre non négligeable d'accidents survient avec les fluorures utilisés dans l'industrie. Une liste des produits antirouilles rencontrés dans ces intoxications a pu être établie.

La mortalité restant très élevée, une étude expérimentale "in vitro" a été réalisée pour évaluer la possibilité de neutraliser un antirouille en milieu gastrique ; dans ce but l'antirouille a été testée avec différents sels de calcium.

Ce travail semble montrer que trois produits sont plus adaptés : l'hydroxyde (eau de chaux) le gluconate et le lactate de calcium.

La revue de la littérature, l'étude des dossiers et l'expérimentation ont permis une mise au point des données actuelles en thérapeutique.

Le Directeur
de l'U.E.R. ALEXIS-CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Professeur Louis ROCHE

VU, et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 14 JUIN 1979

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABUKURAH A.R., MOSER A.M., BAIRD C.L., RANDALL R.E., SETTER J.G., and BLANKE R.V.
Acute Sodium fluoride poisoning.
J.A.M.A. 1972, 222, 816-817.

- 2 - ARMAND J.
Les intoxications aiguës par ingestion de fluorures ; la thérapeutique antidote par les sels de calcium
in "Antidotes et intoxications aiguës"
Collection de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale (Masson et cie Ed. Paris) 1971, 58, 33-38.

- 3 - BAER H.P., BECH R., FRANKE J., GRUNEWALD A., KOCHMANN W., MELSON F., RUNGE H., und WIEDNER W.
Ergebnisse Tierexperimenteller Untersuchungen an Kaninchen mit Natriumfluorid unter Einwirkung von Gegenmitteln.
Z. Ges. Hyg. 1977, 23, 14-20

- 4 - BANKS R.E., and GOLDWHITE H.
Fluorine chemistry in "Handbook of Experimental Pharmacology : pharmacology of fluorides "
(Vol XX, Part 1 ; Heidelberg, New York and Springer-Verlag, Berlin) 1966, 53-128

- 5 - BECUWE H.
Nouveau traitement proposé pour les brûlures par le fluor : gluconate de calcium intra-veineux.
Bull. Méd. Lég. 1965, 8, 304-307

- 6 - BERMAN L.B., TAVES D.R., MITRA S., and NEWMARK K.
Inorganic fluoride poisoning : treatment by hemodialysis.
N. Engl. J. Med. 1973, 289, p. 922

- 7 - BISMUTH C., et CONSO F.
Intoxications aiguës par les produits antirouille
Rev. Prat. 1975, 25, 851-857

- 8 - BURKE W.J., HOEGG U.R., and PHILLIPS R.E.
Systemic Fluoride Poisoning resulting from a fluoride skin burn
J.O.M 1973, 15, 39-41

- 9 - BUSSRY R.BH., DEMOLE V., HODGE H.C., JOLLY S.S., SINGH A., and TAVES D.R.
Toxic effects of larger doses of fluoride
W.H.O. Monogr. Ser. 1970, 59, 225-229

- 10 - CARNEY S.A., HALL M., LAWRENCE J.C., and RICKETTS C.R.
Rationale of the treatment of hydrofluoric acid burns
Br. J. Ind. Med. 1974, 31, 317-321

- 11 - CHEN P.S. Jr., SMITH F.A., GARDNER D.E., O'BRIEN J.A. and HODGE H.
Renal clearance of fluoride
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 879-883

- 12 - CLUET J.L.
Contribution à l'étude de la toxicité aigue des dérivés gazeux fluorés du soufre
Thèse pharmacie Paris, 1974, n° 290, 99-101, et 109-120

- 13 - COLLOMBEL C., BUREAU J., et COTTE J.
Dosages des fluorures dans les eaux et les urines au moyen d'une électrode spécifique
Ann. Pharm. Fr. 1971, 29, 541-552

- 14 - COMBE C., et VIAL P.
Intoxication massive par les produits antirouille (RUBIGINE^{*}) ;
Thérapeutique expérimentale chez le rat
Non encore publiée 1978 (SAMU de Lyon).

- 15 - COSSA P., LAPEYRE L., MANASSERO J., ASSAYAS V., BOTTERO, GAGNIERE B.
et PAOLI F.
Evolution neurologique d'une intoxication par le fluor (avec association d'acide oxalique).
Rev. Neurol. 1962, 106, 73-76

- 16 - CREMER H.D., BUTTNER W.
Absorption of fluorides
W.H.O. Monogr. Ser. 1970, 59, 75-91

- 17 - CURTES J.P., et GUERIN D.
Un cas mortel d'intoxication aigue après ingestion volontaire d'un antirouille fluoré.
J. Med. Strasbourg 1970, 1, 728-732

- 18 - DAMIENS G.
Empoisonnement par ingestion de produit antirouille d'usage ménager
Thèse médecine, Lille, 1965, n° 136

- 19 - DANA T.
Métabolisme général du fluor
Thèse Doct. Chir. Dent. Paris, 1978, n° 72

- 20 - DE LOPEZ O.H., SMITH F.A., HODGE H.C.
Plasma Fluoride Concentrations in Rats Acutely Poisoned with Sodium Fluoride
Toxico. Appl. Pharmacol. 1976, 37, 75-83

- 21 - DEMOLE V.
Fluor
E.M.C. Intoxications, 1956, 16021 A¹⁰

- 22 - DEROBERT L., HADENGUE A., et MARTIN R.
Intoxication suraigue mortelle par ingestion d'acide fluorhydrique pur
Ann. Med. Leg. 1952, 32, 264-265

- 23 - DODINVAL-VERSIE J., DODINVAL P., et ANDRE A.
Intoxication mortelle par le fluorure de sodium contenu dans un insecticide. Difficulté de l'étude toxicologique
Ann. Med. Leg. 1966, 46, 155-162

- 24 - DOST F.N., REED D.J., COOPER T.D., and WANG C.H.
Fluorine distribution in rats following acute intoxication with nitrogen and halogen fluorides and with sodium fluoride
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1970, 17, 573-584

- 25 - EKSTRAND J., EHRNEBO M., BOREUS L.O.
Fluoride bioavailability after intravenous and oral administration : Importance of renal clearance and urine flow
Clin. Pharmacol. Ther. 1978, 23, 329-337

- 26 - FRADA G., DI GREGOLI A.
Azione del fluoruro di sodio sul cuore isolato di coniglio
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1974, 50, 1966-1970

27 - FRANCOU M.

Le traitement d'urgence des brûlures par acide fluorhydrique
Arch. Mal. Prof. 1977, 38, 281-282

28 - GIRODET J., CASSAIGNE J.Y., et AUZEPY Ph.

Intoxication aigue par les antirouilles. Nécessité d'un diagnostic
et d'un traitement précoces.
Ent. Bichat, 1974, 209-211

29 - GOGTE S.T.

Ethylenediaminetetraacetic acid tetracycline and toxicity of barium
chloride and sodium fluoride
Indian J. Physiol. Pharmacol. 1970, 14, 61-62

30 - GOSSELIN R.E., HODGE H.C., SMITH R.P., and GLEASON M.N.

Fluoride
in "Clinical toxicology of commercial products"
(fourth edition. The Williams and Wilkins Co, Baltimore) 1976, 159-163

31 - GREENDYKE R.M., and HODGE H.C.

Morts accidentelles par inhalation d'acide fluorhydrique
J. Forensic Sci. 1964, 9, 383-390

32 - HALL L.L., SMITH F.A., and HODGE H.C.

Plasma fluoride levels in rabbits acutely poisoned with sodium fluoride
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972, 139, 1007-1009

33 - HANDLER P.

The effects of various inhibition of carbohydrate metabolism in vivo
J. Biol. Chem. 1945, 161, 53-63

34 - HANDLER P., HERRING H.E., and HEBB J.H.

The effects of insulin in fluoride poisoned rats
J. Biol. Chem. 1946, 164, 679-689

35 - HODGE H.C., and SMITH F.

Biological properties of inorganic fluorides
in "Fluorine Chemistry" (Vol. IV, ed. by J.H. Simons, Florida, Academic
press, New York and London) 1965, 1-42

36 - HODGE H.C., SMITH F.A., and GEDALIA I.

Excretion of fluorides
W.H.O. Monogr. Ser. 1970, 59, 141-161

- 37 - HUSDAN H., VOGL R., OREOPOULOS D., CRYFE C., and RAPOPORT A.
Serum ionic fluoride : normal range and relationship to age and sex
Clin. Chem. 1976, 22, 1884-1888
- 38 - JACOBSON J.S., and WEINSTEIN L.H.
Sampling and Analysis of Fluoride : Methods for Ambient Air, Plant
and Animal Tissues, Water, Soil and Foods
J.O.M. 1977, 19, 79-87
- 39 - JOWSEY J., and RIGGS B.L.
Effect of concurrent calcium ingestion on intestinal absorption of
fluoride
Metabolism, 1978, 27, 971-974
- 40 - KNAPPWOST A., und WESTENDORF J.
Zur Hemmung der Acetylcholinesterase durch Fluorid
Naturwissenschaften, 1974, 61, 274-275
- 41 - KNAUS R.M., DOST F.N., JOHNSON D.E., and WANG C.H.
Fluoride Distribution in Rats during and after Continuous Infusion of
 Na_{18}F
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976, 38, 335-343
- 42 - KOHN-ABREST, DEROBERT L., HADENGUE A., et L'EPEE
Intoxication aigue par ingestion de fluorure de sodium
Ann. med. Leg. 1946, 26, 134-136
- 43 - LAJOUANINE P., CANET J., MOREAU L., et TASSY R.
Empoisonnements par produits ménagers.
A propos de trois cas d'intoxication par un produit de blanchissage
antirouille
Arch. Fr. Pediatr. 1958, 15, 1109-1119
- 44 - LANDE, DERVILLEE, VITTE et L'EPEE.
Intoxication volontaire par un mélange de fluorure de sodium et de
fluo-silicate de baryum
Ann. Med. Leg. 1946, 26, 131-133
- 45 - LAPEYRE M., MAESTRACCI P., et MICHEL A.M.
Intoxication aigue au fluorure de sodium
Anesth. Analg. 1958, 15, 511-517

- 46 - LE BRETON R., MARTIN R., GARAT J. et TOURNEAU J.
Intoxications fluorées mortelles à l'occasion de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée
Med. lég. exp. med., 1976, 4, 264-268
- 47 - LEONE N.C., GEEVER E.F., and MORAN N.C.
Acute and subacute toxicity studies of sodium fluoride in animals
Public Health Rep. 1956, 71, 459-467
- 48 - LU F.C., GREWAL R.S., RICE W.B., GRAHAM R.C.B., and ALLMARK M.G.
Acute toxicity of sodium fluoride for Rhesus Monkeys and others laboratory Animals
Acta Pharmacol. Toxicol. 1965, 22, 99-106
- 49 - MOREAU L.
Des empoisonnements par produits ménagers chez l'enfant, et leur prévention
Thèse Médecine, Paris, 1958, n° 192
- 50 - MORNSTAD H.
Acute sodium fluoride toxicity in rats in relation to age and sex
Acta Pharmacol. Toxicol. 1975, 37, 425-428
- 51 - PATTEN J.R., WHITFORD G.M., STRINGER G.I. and PASHLEY D.H.
Oral absorption of radioactive fluoride and iodide in rats
Arch. Oral Biol. 1978, 23, 215-217
- 52 - PECHERY C.
Accident fatal par ingestion d'une dose massive de fluorure de sodium
Nouv. presse méd. 1978, 7, 1557
- 53 - PETERS J.H.
Therapy of acute fluoride poisoning
Am. J. Med. Sci. 1948, 216, 278-285
- 54 - PIGA B. et ROTHAN A.
Fluor
E.M.C. Intoxications, 1974, 16003 A 10
- 55 - PINATEL H.
Thèse Pharmacie, 1968, n° 39, 55-86 et 190-193

- 56 - PURVES M.J.
Some effects of administering sodium fluoride to patients with Paget's disease.
Lancet, 1962, 2, 1188-1189
- 57 - QUEVAUVILLER A., MAZIERE M.A. et VU NGOC HUYEN L.
Etude expérimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et leur traitement
I Recherche préliminaire sur le Cobaye
Thérapie, 1971, 26, 529-534
- 58 - QUEVAUVILLER A. et VU NGOC HUYEN L.
Etude expérimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et leur traitement.
II Brûlures cutanées chez le rat ; technique, aspects macroscopiques et microscopiques
Thérapie, 1976, 31, 407-411
- 59 - QUEVAUVILLER A. et VU NGOC HUYEN L.
Traitement des brûlures cutanées provoquées chez le rat par l'acide fluorhydrique
Ann. Pharm. Fr. 1977, 35, 365-370
- 60 - RAMPELBERG J.
Un cas de brûlure à l'acide fluorhydrique
Bull. Med. Leg. Toxicol. 1974, 17, 279-280
- 61 - RAO S.H., GOPAL E.R. and RAJ R.
A case of acute sodium fluoride intoxication
J. Assoc. physicians India 1969, 17, 273-274
- 62 - REYNOLDS K.E., WHITFORD G.M. and PASHLEY D.H
Acute fluoride toxicity : The influence fo Acid-base Status
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978, 45, 415-427
- 63 - RICH C., ENSINCK J., IVANOVICH P.
The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases
J. Clin. Invest. 1960, 43, 547-556
- 64 - RICH C., ENSINCK J.
Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings
Nature. 1961, 191, 184-185

- 65 - ROHOLM K.
Fluorine intoxication : a clinical hygienic study
Lewis H.K. and co, Ltd. London, 1937
- 66 - SCHELL H., GELDMACHER M., MALLINCKRODT und ZINK P.
Akute, tödlich verlaufene gewerbliche Flusssäurevergiftung
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 1973, 8, 57-60
- 67 - SHEARER T.R.
Comparative metabolic responses of rat kidney and liver to acute doses
of fluoride
Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 1974, 146, 209-212
- 68 - SIMONIN P. et PIERRON A.
Toxicité brute des dérivés fluorés
Compt. Rend. Soc. Biol. 1937, 124, 133-134
- 69 - SINGER L., et ARMSTRONG W.D.
Regulation of human plasma fluoride concentrations
J. Appl. Physiol. 1960, 15, 508-510.
- 70 - SINGER L. and OPHAUG R.H.
Détermination of fluorine in blood plasma
Anal. Chem. 1977, 49, 38-40
- 71 - SMITH F.A.
Metabolism of Inorganic Fluoride
in "Handbook of Experimental Pharmacology : Pharmacology of Fluorides"
(Vol XX, part 1 ; Heidelberg, New York and Springer-Verlag, Berlin)
1966, 53-128
- 72 - SOBESKY G.
Intoxication aigue par les antirouilles
Une épidémie de suicides à la Martinique
Presse Med. 1965, 73, 1227-1229
- 73 - SPENCER H., LEWIN I., WISTROWSKI E., and SAMCHSON J.
Fluoride metabolism in man
Am. J. Med. 1970, 40, 807-813
- 74 - SPENCER H., LEWIN I., OSIS D., SAMACHSON J.
Studies of fluoride and calcium metabolism in patients with ostéoporosis
Am. J. Med. 1970, 40, 814-822

- 75 - SPENCER H., KRAMER L., WIATROWSKI E. and OSIS D.
Magnesium-fluoride interrelationships in man
I. Effect of fluoride on magnesium metabolism
Am. J. Physiol. 1977, 2, E165-E169
- 76 - SUKETA Y., MIKAMI E., and HAYASHI M.
Changes in calcium and magnesium in the kidneys of rats intoxicated
with a single large dose of fluoride
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977, 39, 313-319
- 77 - TABBARA W., PROTEAU J., LE BRETON R. et DEROBERT L.
Intoxication aigue par ingestion d'antirouille à base de fluor
Ann. Med. Leg. 1962, 42, 359-364
- 78 - TAVES D.R.
Normal human serum fluoride concentrations
Nature, 1966, 211, 192-193
- 79 - VONTOBEL H.
Über einen Fall von Flusssäureverätzung an der rechten Hand
Praxis. 1976, 65, 1540-1541
- 80 - WALDBOTT G.L.
Acute fluoride intoxication
Acta Med. Scand. Suppl. 400, 1963, Vol174, 5-44
- 81 - WATSON A.A., OLIVER J.S., THORPE J.W.
Accidental Death due to inhalation of hydrofluoric acid
Med. Sci. Law 1973, 13, 277-279
- 82 - WHITFORD G.M., and STRINGER G.I.
Duration of the fluoride-induced urinary concentrating defect in rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978, 157, 44-49
- 83 - WINKLER P.
Accidents par ingestion de fluorure de sodium
Sweiz. Apoth. Ztg. 1973, 111, 238-248
- 84 - YOLKEN R. KONECNY Ph. and Mc CARTHY P.
Acute fluoride poisoning
Pediatrics, 1976, 58, 90-93
- 85 - Etude collective
prévention and treatment of hydrofluoric acid burns. Chin. Med. J
1978. 4. 291-294

TABLE DES MATIERES

=====

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE : Revue de la Littérature.

CHAPITRE 1 - LES FLUORURES ET LEURS UTILISATIONS	2
--	---

1.1 Les composés organiques	2
-----------------------------------	---

1.2 Les composés minéraux	3
---------------------------------	---

CHAPITRE 2 - METABOLISME DES FLUORURES	5
--	---

2.1 Absorption	5
----------------------	---

2.1.1 Vitesse d'absorption	5
----------------------------------	---

2.1.2 Proportion de fluorures absorbés	7
--	---

2.1.3 Autres voies d'absorption (que digestives)	8
--	---

2.2 Transport et répartition dans l'organisme	8
---	---

2.3 Excrétion	9
---------------------	---

2.4 Conclusion	10
----------------------	----

CHAPITRE 3 - EXPERIMENTATIONS ANIMALES	11
--	----

3.1 Les doses léthales (Tableau I)	11
--	----

3.2 La symptomatologie	16
------------------------------	----

3.3 Etudes post-mortem	18
------------------------------	----

3.4 Etudes électrocardiographiques	18
--	----

3.5 Etudes biologiques	19
------------------------------	----

3.5.1	La coagulation	19
3.5.2	La calcémie et la magnésémie	19
3.5.3	Le taux de fluorures	20
3.5.4	Les perturbations ioniques et de la glycémie	21
3.5.5	Les perturbations enzymatiques	21
3.5.6	La fonction rénale	24
3.6	Les travaux de Combe C. et Vial P.	25
CHAPITRE 4	- LES INTOXICATIONS AIGUES HUMAINES	26
4.1	Etiologie	26
4.1.1	Aux U.S.A	26
4.1.2	En France	27
4.2	Les doses léthales	28
4.3	Symptomatologie clinique	29
4.3.1	Signes gastro-intestinaux	29
4.3.2	Signes neuro-musculaires	30
4.3.3	Signes cardio-respiratoires	30
4.4	Symptomatologie paraclinique	30
4.4.1	L'E.C.G	30
4.4.2	La biologie	31
4.5	Formes cliniques	33
4.5.1	Les intoxications par la RUBIGINE*	33
4.5.2	Des urticaires	33
4.5.3	Les intoxications chez la femme enceinte	33
4.6	Evolution clinique	34
4.7	Etude anatomo-pathologique	35

4.7.1	Examen macroscopique	35
4.7.2	Examen histologique	36
4.7.3	Analyses toxicologiques (Tableau II)	37
4.8	Physiopathologie	37
4.8.1	L'action corrosive	37
4.8.2	L'affinité des fluorures pour le calcium	39
4.8.3	Les inhibitions enzymatiques	40

DEUXIEME PARTIE - Travaux personnels

CHAPITRE 5	- LES ANTIROUILLES FLUORES COMMERCIALISES EN FRANCE	42
	(Tableau III)	

CHAPITRE 6	- OBSERVATIONS CLINIQUES ET MEDICO-LEGALES	45
------------	--	----

6.1	Observations du Centre Anti-poison de Lyon	45
-----	--	----

6.1.1	Intoxications par ingestion de médicaments	45
-------	--	----

(Tableau IV et IV bis)

6.1.2	Intoxications par inhalation de fluorures	54
-------	---	----

6.1.3	Intoxications par contact cutanéomuqueux de fluorures	56
-------	--	----

6.1.4	Intoxications par ingestion de fluorures industriels ou ménagers	65
-------	---	----

6.2	Observations des services de toxicologie clinique et de réani- mation du pavillon N de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon	73
-----	---	----

(Tableau V)

6.2.1	Intoxications mortelles	73
-------	-------------------------------	----

6.2.2	Intoxications non mortelles	78
-------	-----------------------------------	----

6.3	Observations de l'institut médico-légal de Lyon	86
-----	---	----

CHAPITRE 7	- RECHERCHE "IN VITRO" DE NEUTRALISATION DE LA RUBIGINE*	
	PAR UN SEL DE CALCIUM	92

7.1	Méthode et résultat (Tableaux VI et VII)	93
-----	--	----

7.2	Discussion des résultats	95
CHAPITRE 8 - MISE AU POINT SUR LES THERAPEUTIQUES ACTUELLES UTILISEES		
	EN CAS D'INGESTION MASSIVE DE FLUORURES	98
8.1	Limiter l'absorption des fluorures	98
8.1.1	La "neutralisation" des fluorures	99
8.1.2	L'évacuation gastrique	100
8.1.3	(Intérêt du gel d'hydroxyde d'aluminium).....	101
8.2	Accélérer l'élimination des fluorures	101
8.2.1	L'élimination rénale	101
8.2.2	L'épuration extra-rénale	102
8.3	Prévenir et traiter les perturbations cliniques et biologiques.	103
8.3.1	Maintenir la calcémie	103
8.3.2	L'apport de magnésium	103
8.3.3	Les mesures non spécifiques	104
8.4	Traitements secondaires	104
CONCLUSIONS		105
BIBLIOGRAPHIE		106

